

Thèse de Doctorat

Spécialité Toxicologie

présentée à

L'Université de Picardie Jules Verne

par

Rania GHOSN

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Picardie Jules Verne

***Effets des téléphones portables sur la physiologie humaine :
vascularisation cérébrale, microcirculation cutanée,
échauffement cutané et électroencéphalogramme***

Soutenue le 12/11/2013, après avis des rapporteurs, devant le jury d'examen :

M. Michel DAUZAT, PR, EA 4488, Université de Montpellier-Nîmes

Rapporteur

M. Henrique SEQUEIRA, PR, LNFP, UDSL, Université de Lille

Rapporteur

M. Olivier GANRY, PR, CHU Amiens Nord, UPJV, Amiens

Examineur

Mme Marie-Antoinette SEVESTRE, PR, CHU Sud, UPJV, Amiens

Examineur

Mme Isabelle LAGROYE, HDR, IMS, Pessac

Examineur

M. Brahim SELMAOUI, HDR, INERIS, Verneuil-en-Halatte

Directeur de thèse

M. René de SEZE, Dr, HDR, INERIS, Verneuil-en-Halatte

Directeur de thèse

Thèse de Doctorat

Spécialité Toxicologie

présentée à

L'Université de Picardie Jules Verne

par

Rania GHOSN

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Picardie Jules Verne

***Effets des téléphones portables sur la physiologie humaine :
vascularisation cérébrale, microcirculation cutanée,
échauffement cutané et électroencéphalogramme***

Soutenue le 12/11/2013, après avis des rapporteurs, devant le jury d'examen :

M. Michel DAUZAT, PR, EA 4488, Université de Montpellier-Nîmes

Rapporteur

M. Henrique SEQUEIRA, PR, LNFP, UDSL, Université de Lille

Rapporteur

M. Olivier GANRY, PR, CHU Amiens Nord, UPJV, Amiens

Examineur

Mme Marie-Antoinette SEVESTRE, PR, CHU Sud, UPJV, Amiens

Examineur

Mme Isabelle LAGROYE, HDR, IMS, Pessac

Examineur

M. Brahim SELMAOUI, HDR, INERIS, Verneuil-en-Halatte

Directeur de thèse

M. René de SEZE, Dr, HDR, INERIS, Verneuil-en-Halatte

Directeur de thèse

A l'âme de mon père...

Remerciements

Je remercie particulièrement,

M. Michel DAUZAT et M. Henrique SEQUEIRA d'avoir accepté de juger ce mémoire et d'en être rapporteur.

M. Olivier GANRY, Mme Marie-Antoinette SEVESTRE et Mme Isabelle LAGROYE pour avoir bien voulu examiner ce travail.

Pour ces trois ans de travail,

Je tiens à remercier en premier lieu Dr. Brahim Selmaoui, d'avoir encadré ce travail de thèse, ainsi que pour la confiance qu'il m'a apportée en me laissant une grande liberté dans la pratique de mon travail de recherche tout en m'apportant son expérience indispensable dans les moments délicats. J'ai également apprécié les discussions et les échanges scientifiques que nous avons pu avoir pendant la réalisation de ce travail. Je le remercie pour sa grande sympathie, pour ses conseils, et son attention qu'il a apportés à la réalisation de cette thèse. Je le remercie finalement pour son amitié et je ne garderai que de très bons souvenirs.

Je tiens également à remercier Dr René De Seze pour m'avoir permis de réaliser cette thèse au sein de l'unité de toxicologie de l'INERIS. Merci également pour toutes les discussions et l'orientation que vous m'avez apportées. Merci pour votre respect, votre modestie et votre bonne humeur.

Mes remerciements vont également à Dr. Gyorgy Thuróczy qui m'a apporté ses compétences techniques et conseils dans le domaine des champs électromagnétiques et qui a mis au point le protocole Doppler transcrânien avant mon arrivée à l'INERIS. Je le remercie également pour sa sympathie et sa bonne humeur.

Je tiens à remercier Dr Anne Braun, responsable de l'unité TOXI, pour son soutien et ses encouragements. J'adresse aussi mes remerciements à Eric Thybaud et à tout le personnel de l'INERIS pour m'avoir donné tous les moyens nécessaires pour réaliser cette thèse.

Je remercie également toute l'équipe TOXI de m'avoir encouragée et soutenue à toute occasion même si je n'étais pas entièrement présente à l'INERIS.

Je remercie mes collègues Charlène et Nicolas et je leur souhaite une très bonne continuation dans leurs travaux de thèse. Je pense également à Marc et Samir qui étaient toujours prêts à m'aider et à répondre à toutes mes questions (surtout administratives !!)

Un grand merci à mes proches amis que j'aime du fond du cœur (Manar, Roumayssaa, Souad, Hanane, Zeinab G., Rania H., Jalal, Ahmad, Hassan, Ali, Mohamad,..). Merci pour votre présence dans ma vie ! Merci pour votre soutien et votre fidélité... Vous avez rendu la thèse plus facile et les journées moins longues. En souvenir à tous ces moments mémorables de joie que nous avons partagés, mais aussi les moments difficiles!

Merci à mes parents et mes frères Ibrahim, Ali, Ayman et Ihab à qui je dédie ce titre de docteur.

Enfin, je remercie mon amour et mon mari Fadel. Merci pour ton amour, ta patience infinie, tes encouragements et ton soutien durant mes trois années de thèse. Un grand MERCI pour tous les allers-retours Beyrouth/Paris que tu as fait pour venir me voir.

Publications et Communications

Publications scientifiques

1. **Ghosn R.**, Thuróczy G., Loos N., Brenet-Dufour V., Liabeuf S., de Seze R., Selmaoui B. "Effects of GSM 900 MHz on Middle Cerebral Artery Blood Flow Assessed by Transcranial Doppler Sonography" *Radiation Research* 2012 Dec;178(6):543-550.
2. Loos N., Thuróczy G., **Ghosn R.**, Brenet-Dufour V., Liabeuf S., Selmaoui B., Libert J.P., Bach V., Diouf M., de Seze R. "Is the effect of mobile phone radiofrequency waves on human skin perfusion non-thermal?" *Microcirculation* 2013 Oct 20(7):629-636.
3. **Ghosn R.**, Villégier A.S., Selmaoui B., Thuróczy G., de Seze R. "Effets des radiofréquences sur le système nerveux central chez l'homme : EEG, sommeil, cognition, vascularisation" *Comptes Rendus Physique* 2013 May; 14(5):395-401.
4. **Ghosn R.**, "Modulated radiofrequency signal (GSM 900 MHz) affects the resting electroencephalogram alpha band" Soumis à Brain Stimulation.

Communications orales

1. **Ghosn R.**, Thuróczy G., Loos N., Brenet-Dufour V., Liabeuf S., de Seze R., Selmaoui B. "Acute exposure to mobile phone and assessment of internal cerebral circulation in young healthy subjects: Transcranial Doppler study" *Bioelectromagnetics Meeting (BEMS)* 2012 Juin; Brisbane, Australia.
2. **Ghosn R.**, Thuróczy G., Loos N., Brenet-Dufour V., Liabeuf S., de Seze R., Selmaoui B. "Acute exposure to mobile phone and assessment of internal cerebral circulation in young healthy subjects : Transcranial Doppler study" *Biological Effects of Electromagnetic Fields* 2012 Oct; Malta.
3. **Ghosn R.**, Thuróczy G., Hugueville L., Lemaréchal J.D., de Seze R., Selmaoui B. "Effects of GSM 900 MHz on the resting electroencephalogram alpha band" *Bioelectromagnetics Meeting (BEMS)* 2013 Juin; Thessalonique, Grèce.

Communication affichée

1. **Ghosn R.**, Thuróczy G., Loos N., Brenet-Dufour V., Liabeuf S., de Seze R., Selmaoui B. "Effects of mobile phone use on superficial cutaneous and internal cerebral circulation. Part II: Transcranial Doppler recording of internal cerebral circulation" *Bioelectromagnetics Meeting (BEMS)* 2011 Juin; Halifax, Canada.

Résumé

De nombreuses craintes sont aujourd'hui formulées quant à la nocivité des champs de radiofréquences émis par les téléphones portables sur la santé. Etant donné que la tête et la peau sont les organes les plus exposés, la circulation sanguine cérébrale, la microcirculation cutanée au niveau du visage et l'activité électrique du cerveau sont spécifiquement concernées.

A cet effet, nous avons mené deux études chez des volontaires adultes sains pour évaluer la vitesse du débit sanguin cérébral dans les artères cérébrales moyennes par Doppler transcrânien et le micro-débit sanguin cutané du visage par laser Doppler fluxmétrique dans la première étude ; et pour détecter d'éventuelles modifications dans l'activité électrique du cerveau par électroencéphalographie dans la deuxième. L'exposition aux radiofréquences était réalisée par deux téléphones issus du commerce, un 'réel' qui émettait des radiofréquences et chauffait en même temps et l'autre 'sham' qui chauffait seulement sans émission.

La première étude n'a pas montré d'effet des radiofréquences sur la vitesse du débit sanguin cérébral au niveau des artères cérébrales moyennes, pourtant une augmentation significative du micro-débit sanguin cutané pendant l'exposition 'réelle' par rapport à l'exposition 'sham' a été observée alors que l'augmentation de la température de la peau était identique dans les deux sessions d'exposition 'sham' et 'réelle'.

L'activité électrique du cerveau a présenté une diminution dans la puissance spectrale de la bande de fréquence alpha (8-12 Hz) pendant et après l'exposition 'réelle' par rapport à l'exposition 'sham'.

Mots clés : téléphone mobile ; radiofréquence ; GSM ; circulation sanguine cérébrale ; microcirculation sanguine cutanée ; température cutanée ; électroencéphalogramme ; rythme alpha.

Abstract

Many concerns are now expressed about harmfulness of radiofrequency fields emitted by mobile phones on health. Since the head and the skin are the most exposed organs, cerebral circulation, cutaneous microcirculation of the face and brain's electrical activity are specifically involved.

To this purpose, we conducted two studies in healthy adult volunteers to assess cerebral blood flow velocity in middle cerebral arteries by transcranial Doppler and skin micro blood flow by laser Doppler flowmeter in the first one, and to detect any possible changes in brain electrical activity by electroencephalography in the second one. The radiofrequency exposure was carried out by two commercial mobile phones, a 'real' phone which emitted spectrum and heat at the same time and the other 'sham' phone which heated only without emission.

The first study showed no effect of radiofrequencies on cerebral blood flow velocity in the middle cerebral arteries, however, a significant increase in skin micro blood flow during 'real' versus 'sham' exposure was observed while skin temperature increase was similar in both exposure sessions 'sham' and 'real'.

Brain's electrical activity showed a decrease in the alpha frequency band (8-12 Hz) spectral power during and after 'real' versus 'sham' exposure.

Keywords: mobile phone; radiofrequencies; GSM; cerebral circulation; cutaneous microcirculation; skin temperature; EEG; alpha rhythm.

Abréviations

AED : activité électrodermale
BH : breath holding test
CEM : champs électromagnétiques
DAS : débit d'absorption spécifique
DTC : Doppler transcrânien
ECG : électrocardiogramme
EEG : électroencéphalogramme
FSC : flux sanguin cérébral
GSM : global system for mobile phone communication
LDF : laser Doppler fluxmétrique
MOH : mouvements oculaires horizontaux
MOV : mouvements oculaires verticaux
PHz : pétahertz
PI : indice de pulsatilité
RED : réponse électrodermale
RF : radiofréquences
RI : indice de résistivité
SkBF : skin blood flow
THz : térahertz
TR : temps de réaction
Tsk : local skin temperature
YF : yeux fermés
YO : yeux ouverts

SOMMAIRE

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	12
DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES	15
<i>I CHAMPS ÉLECTROMAGNÉTIQUES</i>	<i>16</i>
I.1 Définition.....	16
I.2 Sources d'exposition aux champs électromagnétiques.....	16
I.3 Le spectre électromagnétique	17
I.3.1 Les rayonnements ionisants	17
I.3.2 Les rayonnements non ionisants	18
I.4 Bases physiques des champs électromagnétiques	21
I.4.1 Propriétés physiques des ondes électromagnétiques.....	21
I.4.2 Notions théoriques sur le champ électrique, magnétique et électromagnétique	23
I.4.3 Type d'émission et de modulation des ondes électromagnétiques.....	25
<i>II LES TÉLÉPHONES PORTABLES.....</i>	<i>26</i>
II.1 Principe de fonctionnement du téléphone portable	26
II.2 Les réseaux de la téléphonie mobile	27
II.3 Générations de la téléphonie mobile.....	28
II.3.1 Le réseau GSM "Global System for Mobile communications"	29
<i>III INTERACTIONS DES RADIOFRÉQUENCES AVEC LES SYSTÈMES BIOLOGIQUES ET DOSIMÉTRIE.....</i>	<i>32</i>
III.1 Interactions des RF avec les systèmes biologiques	32
III.1.1 Pénétration des radiofréquences dans un système biologique.....	32
III.1.2 Effets biologiques.....	33
III.1.2.1 Les effets thermiques.....	34
III.1.2.2 Les effets athermiques.....	34
III.1.2.3 Les effets indirects	35
III.2 Dosimétrie.....	35
III.2.1 Notion de champ proche et champ lointain.....	35
III.2.2 Débit d'absorption spécifique.....	37

III.2.2.1 Bases physiques.....	37
III.2.2.2 Evaluation du DAS.....	38
III.2.2.2.1 L'approche numérique.....	38
III.2.2.2.2 L'approche expérimentale.....	39
III.2.3 Normes d'exposition aux champs radiofréquences	39
IV CIRCULATION SANGUINE DU CERVEAU.....	42
IV.1 Les structures cérébrales.....	42
IV.2 Organisation des vaisseaux sanguins cérébraux.....	43
IV.2.1 La vascularisation artérielle du cerveau.....	43
IV.2.1.1 L'artère cérébrale antérieure	45
IV.2.1.2 L'artère cérébrale moyenne.....	46
IV.2.1.3 L'artère cérébrale postérieure	46
IV.2.2 La vascularisation veineuse du cerveau.....	46
V LA MICROCIRCULATION CUTANÉE	48
VI L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DU CERVEAU.....	52
VI.1 Le neurone	52
VI.2 L'influx nerveux.....	54
VI.3 Les activités de surface	54
VI.3.1 Activité rythmique.....	55
VI.3.1.1 La bande de fréquence alpha.....	57
VII EFFETS SPÉCIFIQUES DES RADIOFRÉQUENCES	61
VII.1 Effets sur la vascularisation cérébrale.....	61
VII.2 Effets sur la fréquence cardiaque, la variabilité de la fréquence cardiaque et la pression artérielle	64
VII.3 Effets sur le système nerveux central	66
VII.3.1 Effets sur l'EEG de l'éveil.....	66
VII.3.2 Effets sur l'EEG et l'architecture du sommeil.....	71
VII.4 Effets sur le comportement	74
VII.4.1 Effets sur les fonctions cognitives	74
VII.4.2 Effets sur les symptômes subjectifs des hypersensibles	77
VII.5 Effets sur l'activité électrodermale.....	78

OBJECTIF DE LA THÈSE	80
MÉTHODOLOGIES	83
<i>I LE SYSTÈME D'EXPOSITION.....</i>	<i>84</i>
I.1 Les téléphones utilisés.....	84
I.2 Dosimétrie.....	85
I.2.1 La distribution spatiale du DAS.....	87
I.2.2 La distribution spatiale en profondeur	87
I.2.3 Pénétration du DAS.....	89
I.3 Vérification de l'émission 'sham' et 'réelle'	89
<i>II LES VOLONTAIRES.....</i>	<i>92</i>
<i>III DOPPLER TRANSCRÂNIEN.....</i>	<i>94</i>
III.1 Le protocole expérimental de l'étude DTC	95
III.2 Analyse des signaux DTC	98
<i>IV Laser Doppler fluxmétrique</i>	<i>102</i>
IV.1 Le protocole expérimental de l'étude LDF	103
IV.2 Analyse des signaux LDF	105
<i>V ELECTROENCEPHALOGRAPHIE</i>	<i>107</i>
V.1 Perturbations du signal EEG.....	109
V.2 Le protocole expérimental de l'étude EEG.....	110
V.3 Analyse des données	114
IV.3.1 Les scripts d'analyse dans MATLAB	115
V.4 Fantôme EEG et interférence avec RF	125
ANNEXE DE FIGURES.....	128
RÉSULTATS.....	134
<i>I ETUDE 1 : L'EXPOSITION AUX RF PEUT-ELLE AFFECTER LA CIRCULATION CEREBRALE ET LA CIRCULATION CUTANEE CHEZ LE VOLONTAIRE ADULTE SAIN ?</i>	<i>135</i>
I.1 Etude 1-a : Effets des RF sur la circulation cérébrale	135
I.1.1 Résumé.....	135
I.1.2 Article 1: 'Effects of GSM 900 MHz on Middle Cerebral Artery Blood Flow	

<i>Assessed by Transcranial Doppler Sonography'</i>	136
I.2 Etude 1-b : Effets des RF sur la circulation cutanée.....	158
I.2.1 Résumé.....	158
I.2.2 Article 2: ' <i>Is the effect of mobile phone radiofrequency waves on human skin perfusion non-thermal?</i> '	159
II ETUDE 2 : L'EXPOSITION AUX RF PEUT-ELLE AFFECTER L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU CERVEAU CHEZ LE VOLONTAIRE ADULTE SAIN ?.....	180
II.1 Effets des RF sur l'activité électrique du cerveau.....	180
II.1.1 Résumé	180
II.1.2 Article 3: ' <i>Modulated radiofrequency signal (GSM 900 MHz) affects the power of alpha band in resting electroencephalogram: A controlled study</i> '	182
DISCUSSION GÉNÉRALE	206
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	218
BIBLIOGRAPHIE	222

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les champs électromagnétiques et plus particulièrement les champs de fréquences ultrahautes (UHF) dont les fréquences se situent dans la gamme 300 MHz - 300 GHz, sont devenus omniprésents dans notre vie moderne.

Récemment la communication individuelle par les téléphones portables GSM (Global System for Mobiles) est devenue largement utilisée dans le public. Aujourd'hui, l'Union Internationale des Télécommunications, estime qu'en 2012 6,3 milliards de personnes sont équipées d'un téléphone portable dans le monde, dont 62 millions en France.

Ce développement a entraîné une augmentation du nombre de personnes exposées, du temps d'exposition moyen, et de la quantité de rayonnements absorbés. L'existence d'un faible risque pour la santé au niveau individuel pourrait alors se traduire par des conséquences non négligeables au niveau d'une population. De nombreuses interrogations sont donc nées quant à la nocivité de cette technologie.

Etant donné que le cerveau et la peau du visage sont les organes les plus exposés lors de l'utilisation du téléphone, les études expérimentales chez l'homme se sont focalisées sur l'effet des ondes RF sur la physiologie du système nerveux central en plus de la circulation cutanée. Pourtant, ces études restent rares et leurs résultats demeurent divergents, d'où la nécessité de nouvelles études pour combler le déficit de connaissance.

L'objectif de ce travail de thèse a été d'évaluer l'existence d'effets éventuels chez les adultes sains liés à l'exposition aux rayonnements électromagnétiques non ionisants à des puissances inférieures aux limites d'exposition légalement admises et non pas à l'effet thermique produit par les circuits électroniques des téléphones portables. Ceci en contrôlant les différents paramètres qui peuvent influencer les résultats.

Dans nos deux études nous avons utilisé un système d'exposition composé de deux téléphones GSM 900 MHz, un téléphone 'réel' qui émet des radiofréquences et produit de la chaleur en même temps, et un deuxième 'sham' qui produit de la chaleur sans émission de rayonnements électromagnétiques.

Nous avons mené une première étude pour évaluer d'une part la vitesse du débit sanguin cérébral dans les artères cérébrales moyennes par Doppler transcrânien,

technique indolore et non invasive, et d'autre part le micro débit sanguin cutané au niveau du visage par laser Doppler fluxmétrique. Ces deux études ont été réalisées simultanément et sur les mêmes volontaires.

Notre deuxième étude a porté sur l'effet des radiofréquences sur l'activité électrique du cerveau évaluée par électroencéphalographie et sur l'électrocardiogramme.

Dans les deux études, le même système d'exposition a été utilisé afin de comprendre si une éventuelle modification dans la circulation sanguine pourrait être en lien avec une modification dans l'activité électrique lorsque les radiofréquences constituent le stimulus.

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

I CHAMPS ÉLECTROMAGNÉTIQUES

1.1 Définition

Par définition, un champ électromagnétique (CEM) est le couplage d'un champ électrique et d'un champ magnétique. Le champ électrique est créé par des particules électriquement chargées. Lorsque ces dernières se mettent en mouvement, elles constituent un courant qui crée un champ magnétique. Ces deux champs sont perpendiculaires l'un à l'autre, leurs amplitudes sont en rapport constant et leurs variations sont en phase (**Figure 1**). Ils peuvent se propager dans le vide, sans support matériel contrairement, par exemple, aux ondes mécaniques qui se propagent uniquement dans la matière. La propagation des ondes électromagnétiques s'effectue à une vitesse qui dépend du milieu considéré. Dans le vide, la vitesse de propagation est égale à la célérité $c = 3.10^8$ m/s qui est la vitesse de la lumière.

1.2 Sources d'exposition aux champs électromagnétiques

L'homme est exposé en permanence aux champs électromagnétiques générés par des phénomènes naturels et des sources artificielles.

D'une part, les sources naturelles sont composées du **champ magnétique terrestre** et du **champ électrique de l'atmosphère**. Le champ magnétique terrestre est généré par un effet dynamo magnétohydrodynamique dans le noyau de la Terre. En moyenne, il varie en fonction de la latitude de 30 à 70 microteslas (μ T) et il est d'environ 50 μ T en France. Ce champ géomagnétique permet de diriger la pointe de l'aiguille de la boussole dans le sens du Nord. Le champ électrique de l'atmosphère (statique) varie selon l'altitude et dépend du profil local de température, de l'humidité et de formations orageuses. En cas d'orage, il est compris entre 10 et 15 kV/m tandis que par beau temps, sa valeur est d'environ 100 à 150 V/m. De plus, les CEM provenant du soleil font partie des CEM qui constituent l'exposition naturelle de l'homme à l'électromagnétisme.

D'autre part, l'homme est exposé aux CEM générés par ses propres activités. Il est alors exposé aux champs générés par les lignes électriques et les équipements électriques. Une fois connectés à l'électricité, les appareils électriques deviennent une source de champ

électrique à l'origine des champs électromagnétiques appartenant à la famille des **champs d'extrêmement basse fréquence** (~ 50 Hz). De plus, l'homme est parfois exposé aux **champs magnétiques statiques** produits essentiellement dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et sont jusqu'à 100 000 fois plus intenses que celui de la Terre.

Le type d'exposition le plus largement répandu dans notre vie moderne émerge des sources des **champs hautes fréquences**. Ces champs sont émis par les téléphones portables, les antennes relais nécessaires au fonctionnement du réseau mobile, les téléphones sans fil DECT, le Wifi, les fours à micro-ondes et autres nouvelles technologies utilisant les hyperfréquences.

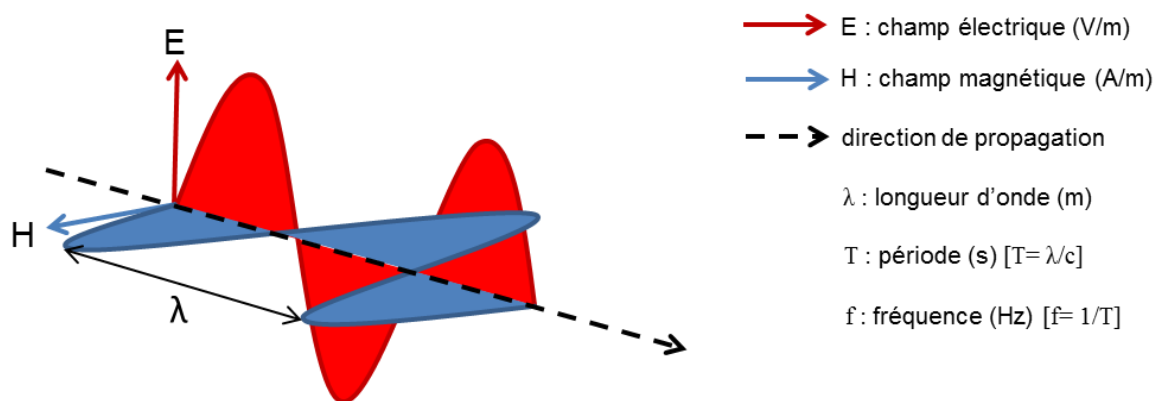


Figure 1. Représentation d'une onde électromagnétique et ses caractéristiques physiques

1.3 Le spectre électromagnétique

Le spectre électromagnétique représente la répartition des ondes électromagnétiques en fonction de leur longueur d'onde, leur fréquence ou bien leur énergie (**Figure 2**). Il peut être divisé en deux parties principales : les rayonnements ionisants et les rayonnements non ionisants.

1.3.1 Les rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants sont les radiations dont l'énergie est suffisante pour arracher des électrons à la matière et par suite rompre les liaisons moléculaires (ionisation), c'est le cas des rayons gamma (γ) ou des rayons X.

Les rayons γ sont dus aux radiations émises par les éléments radioactifs. Très énergétiques, ils traversent facilement la matière et peuvent être dangereux pour les cellules vivantes. Ils sont généralement utilisés pour des applications en physique nucléaire. Leurs longueurs d'onde s'étendent de 10^{-14} m à 10^{-12} m.

Les rayons X sont des rayonnements très énergétiques, ils traversent plus ou moins facilement les corps matériels. Ils sont utilisés par exemple en médecine pour les radiographies. Les rayons X ont des longueurs d'onde comprises entre 10^{-12} m et 10^{-8} m.

1.3.2 Les rayonnements non ionisants

Les rayonnements non ionisants constituent les rayonnements dont l'énergie est insuffisante pour produire une ionisation directe. Ils sont divisés selon leur fréquence dont chacune est associée à une application donnée (**Tableau 1**).

Ils comportent :

Les rayonnements ultraviolets sont assez énergétiques, ils sont nocifs pour la peau. Une grande part des ultraviolets est stoppée par l'ozone atmosphérique qui sert de bouclier protecteur des cellules. Leurs longueurs d'onde sont comprises de 10^{-8} m à $4 \cdot 10^{-7}$ m. Leurs fréquences sont comprises entre 750 térahertz (THz) et 3 pétahertz (PHz).

Le domaine du visible correspond à la partie très étroite du spectre électromagnétique perceptible par notre œil. C'est dans ce domaine que l'on peut distinguer l'ensemble des couleurs de l'arc-en-ciel, du bleu au rouge. Leurs longueurs d'onde s'étendent de $4 \cdot 10^{-7}$ m à $8 \cdot 10^{-7}$ m, ce qui correspond à une fréquence entre 385 et 750 THz.

L'infrarouge est un rayonnement émis par tous les corps dont la température est supérieure au zéro absolu ($- 273^{\circ}\text{C}$). La gamme des infrarouges couvre les longueurs d'onde allant de $8 \cdot 10^{-7}$ m à 10^{-3} m correspondants à des fréquences entre 0.3 et 385 THz.

Les RADIOFRÉQUENCES (RF) constituent le domaine de longueurs d'onde le plus vaste du spectre électromagnétique et concerne les ondes qui ont les plus basses fréquences. Il s'étend des longueurs d'onde de quelques cm à plusieurs km. Cette gamme comporte les ondes ayant une fréquence entre 3 KHz et 300 GHz. L'onde **électromagnétique de la téléphonie mobile** appartient précisément à la bande de

fréquence 'ultrahautes' (UHF : Ultra High Frequency) qui a une des fréquences comprise entre 300 MHz et 3 GHz. Relativement faciles à émettre et à recevoir, les ondes radio sont utilisées pour la transmission de l'information (radio, télévision et téléphone). La bande FM des postes de radio correspond à des longueurs d'onde de l'ordre du mètre tandis que celles utilisées dans les téléphones mobiles sont de l'ordre de 10 cm environ.

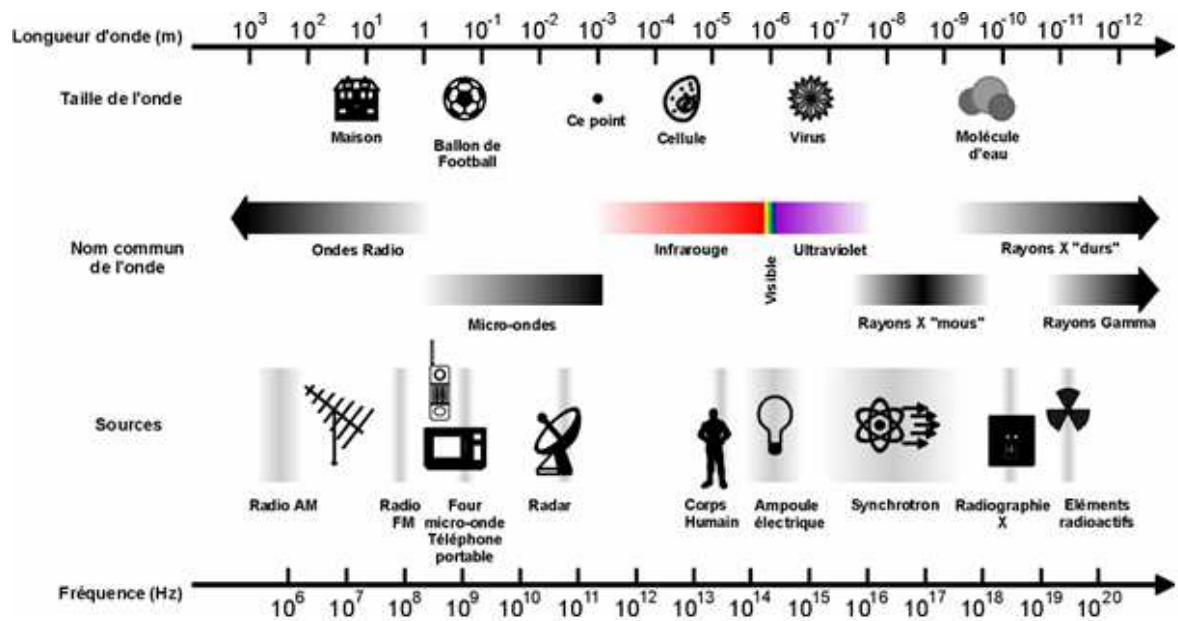


Figure 2. Illustration du spectre électromagnétique avec les ordres de grandeur des fréquences (Hz) et des longueurs d'ondes (m) des différents types de rayonnements (d'après polytech-lille.fr)

	Dénomination	Fréquence	Domaines d'utilisation
	Extrêmement basses Fréquences (ELF)	0 – 300 Hz	Réseaux électriques et électroménagers
	Fréquences audio (VF)	0,3 – 3 kHz	Chauffages par induction
RADIOFRÉQUENCES	Très basses Fréquences (LF)	3 – 30 kHz	Radiolocalisation submarine
	Basses Fréquences (LF)	30 – 300 kHz	Radionavigation
	Fréquences moyennes (MF)	0,3 – 3 MHz	Radiotélécommunication
	Hautes Fréquences (HF)	3 – 30 MHz	Radiodiffusion locale
	Très Hautes Fréquences (VHF)	30 – 300 MHz	Radio FM, télévision
	Fréquences ultrahautes (UHF)	0,3 – 3 GHz	Téléphones mobiles
	Fréquences superhautes (SHF)	3 – 30 GHz	Radars
	Extrêmement hautes Fréquences (SHF)	30 – 300 GHz	Communications par Satellite
	Infrarouge (IR)	0,3 – 385 THz	Systèmes de sécurité
	Lumière visible	385 – 750 THz	Vision humaine
	Ultraviolet (UV)	750 THz – 3 PHz	Solarium

Tableau 1. Classification des rayonnements électromagnétiques non-ionisants selon leurs fréquences avec les abréviations (à partir de la nomination en anglais) fréquemment utilisées. (kHz : kilohertz ; MHz : mégahertz ; THz : térahertz ; PHz : pétahertz)

1.4 Bases physiques des champs électromagnétiques

Les ondes électromagnétiques sont caractérisées par plusieurs grandeurs physiques, dont les principales sont leur longueur d'onde (λ) ou leur fréquence, leur intensité et leur puissance.

1.4.1 Propriétés physiques des ondes électromagnétiques

Les principales grandeurs physiques ainsi que leurs unités et abréviations du système international utilisées pour caractériser les champs électromagnétiques sont représentées dans le **Tableau 2**. Les constantes physiques ainsi que leurs valeurs et symboles sont représentés dans le **Tableau 3**.

L'intensité du champ électrique est une grandeur vectorielle (E) qui correspond à la force exercée sur une particule chargée, indépendamment de son déplacement dans l'espace. Elle est exprimée en volt par mètre (V/m).

L'intensité du champ magnétique est une grandeur vectorielle (H) qui, avec l'induction magnétique, définit un champ magnétique en tout point de l'espace. Elle est exprimée en ampère par mètre (A/m).

L'induction magnétique (densité du flux magnétique) est une grandeur vectorielle (B) définie en termes de force exercée sur des charges circulantes, et elle est exprimée en tesla (T). En espace libre et dans les milieux biologiques, l'induction magnétique et l'intensité de champ magnétique peuvent être utilisées indifféremment selon l'équivalence $1 \text{ A/m} = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ T}$.

La permittivité est une propriété physique qui décrit la réponse d'un milieu donné à un champ électrique appliqué. Elle est exprimée en Farad par mètre (F/m).

La perméabilité magnétique (μ) correspond à l'énergie stockée ou perdue dans le matériau suite aux phénomènes d'induction magnétique. Elle est exprimée en Henry par mètre (H/m).

La conductivité (σ) est définie comme étant la quantité d'énergie mise en œuvre lors du transport de charges libres. Elle est exprimée en Siemen par mètre (S/m).

La densité de puissance (S) est la grandeur appropriée utilisée pour des hyperfréquences lorsque la profondeur de pénétration dans le corps est faible. Il s'agit du

quotient de la puissance rayonnée incidente perpendiculaire à une surface par l'aire de cette surface; elle est exprimée en Watt par m^2 (W/m^2).

La fréquence (f) est le nombre d'oscillations effectuées par unité de temps (la seconde). Elle s'exprime en Hertz (Hz) ou s^{-1} .

Grandeur	Symbole	Unité	Abréviation de l'Unité
Intensité du champ électrique	E	Volt par mètre	V/m
Intensité du champ magnétique	H	Ampère par mètre	A/m
Densité du flux magnétique	B	Tesla (8.10^5 A/m)	T
Permittivité	ϵ	Farad par mètre	F/m
Perméabilité	μ	Henry par mètre	H/m
Conductivité électrique	σ	Siemens par mètre	S/m
Densité de puissance	S	Watt par mètre carré	W/m^2
Fréquence	f ou ν	Hertz	Hz ou s^{-1}
Longueur d'onde	λ	mètre	M
Période	T	Seconde	S
Débit d'absorption spécifique	DAS	Watt par kilogramme	W/kg

Tableau 2. Principales grandeurs physiques caractéristiques des CEM et leurs unités du système international

Constante physique	Symbole	Valeur
Vitesse de la lumière (célérité)	c	$2,997.10^8$ m/s
Permittivité dans le vide	ϵ_0	$8,854.10^{-12}$ F/m
Perméabilité dans le vide	μ_0	$4\pi.10^{-7}$ H/m
Impédance dans le vide	Z_0	120π ou 377Ω
Constante de Planck	h	$6.62.10^{-34}$ J.s

Tableau 3. Constantes physiques caractéristiques des CEM et leurs valeurs et unités du système international

La longueur d'onde (λ) est la distance séparant deux crêtes successives (**Figure 1**). Elle exprime le caractère oscillatoire périodique de l'onde dans l'espace. L'unité de la longueur d'onde est le mètre (m). La fréquence et la longueur d'onde sont liées par la

formule :

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

'c' est la vitesse de propagation de l'onde dans le vide, égale à la célérité c approximativement 3.10^8 m/s.

La période (T) représente le temps nécessaire pour que l'onde effectue un cycle. T est exprimée en seconde (s).

A chaque fréquence est associé un photon d'énergie. L'énergie est exprimée en joule (j) ou en électronvolt (eV), elle est définie par la formule :

$$E = hf = \frac{hc}{\lambda} = \frac{1,24.10^{-6}}{\lambda} \text{ eV}$$

'h' est la constante de Planck, $h = 6,62.10^{-34}$ J.s. Comme déjà mentionné, les propriétés physiques ainsi que le domaine d'application des ondes électromagnétiques dépendent de leur fréquence.

1.4.2 Notions théoriques sur le champ électrique, magnétique et électromagnétique

Il existe deux types de charges électriques dans la nature, des particules chargées positivement et d'autres négativement. En électrostatique, la force de l'interaction électrique entre deux particules chargées est exprimée par la loi de Coulomb :

Soit A une particule ayant une charge q_1 et B une particule ayant une charge q_2 , la force d'interaction entre ces deux charges est $F_{1/2}$ tel que :

$$F_{1/2} = \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{q_1 q_2}{r_{1/2}^2}$$

F : La force électrique en Newton (N)

q_1 : Charge 1 en Coulomb (C) qui applique la force électrique sur la charge 2

q_2 : Charge 2 en Coulomb (C) qui applique la force électrique sur la charge 1

$r_{1/2}$: Distance entre les deux charges en mètre (m)

ϵ_0 : Permittivité du vide ($8,85 \cdot 10^{-12}$ F/m)

La force $F_{1/2}$ est donc la force en Coulomb exercée par la charge q_1 sur la charge q_2 .

Dans le cas de plusieurs particules chargées, la force exercée par deux charges en deux points N et S entourant une charge q en un point M est la somme des forces qu'exerce chaque charge sur la charge q , d'où la force F_M est représentée par la relation suivante :

$$F_M = F_{NM} + F_{SM} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_N q}{r_{NM}^2} + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_S q}{r_{SM}^2}$$

$$F_M = q \left(\sum_i \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i}{r_{iM}^2} \right)$$

La constante entre parenthèses est liée aux charges qui exercent des forces à une charge initiale q . Par suite, elle est donc indépendante de la charge étudiée et est définie en

« **champ électrique** ». Le champ électrique \mathbf{E} est exprimé en Volt par mètre (V/m). La

force coulombienne exercée sur une charge électrique \mathbf{q} (en C) est alors :

$$\mathbf{F}_e = q \cdot \mathbf{E}$$

D'après la loi de Lorentz, une particule de charge électrique q , en mouvement à la vitesse v où règne un **champ magnétique** \mathbf{B} , est soumise à une force magnétique F_m selon la formule suivante :

$$\mathbf{F}_m = q \cdot \mathbf{v} \cdot \mathbf{B}$$

Le champ magnétique B est exprimé en Ampère par mètre (A/m) ou en Tesla ($1 \text{ A/m} = 1,27 \mu\text{T}$).

La force totale, électrique et magnétique, **force électromagnétique** subie par une particule de charge q et de vitesse v est :

$$F = F_e + F_m$$

$$F = q(\mathbf{E} + \mathbf{v} \cdot \mathbf{B})$$

1.4.3 Type d'émission et de modulation des ondes électromagnétiques

D'après la source, l'émission des ondes électromagnétiques peut être continue avec une émission d'une façon ininterrompue et une puissance constante. En revanche, l'émission peut être pulsée et consiste en un rayonnement par impulsions répétées avec une fréquence dite fréquence de répétition. L'un ou l'autre des types d'émission peut être modulé de façon à ce qu'un seul de ses paramètres physiques varie dans le temps. La modulation est soit une modulation d'amplitude où la puissance d'émission varie dans le temps en fonction de la fréquence fixée du signal à transmettre, soit une modulation de fréquence où la fréquence de l'émission oscille dans une bande fréquentielle déterminée en fonction de l'amplitude du signal à transmettre (**Figure 3**).

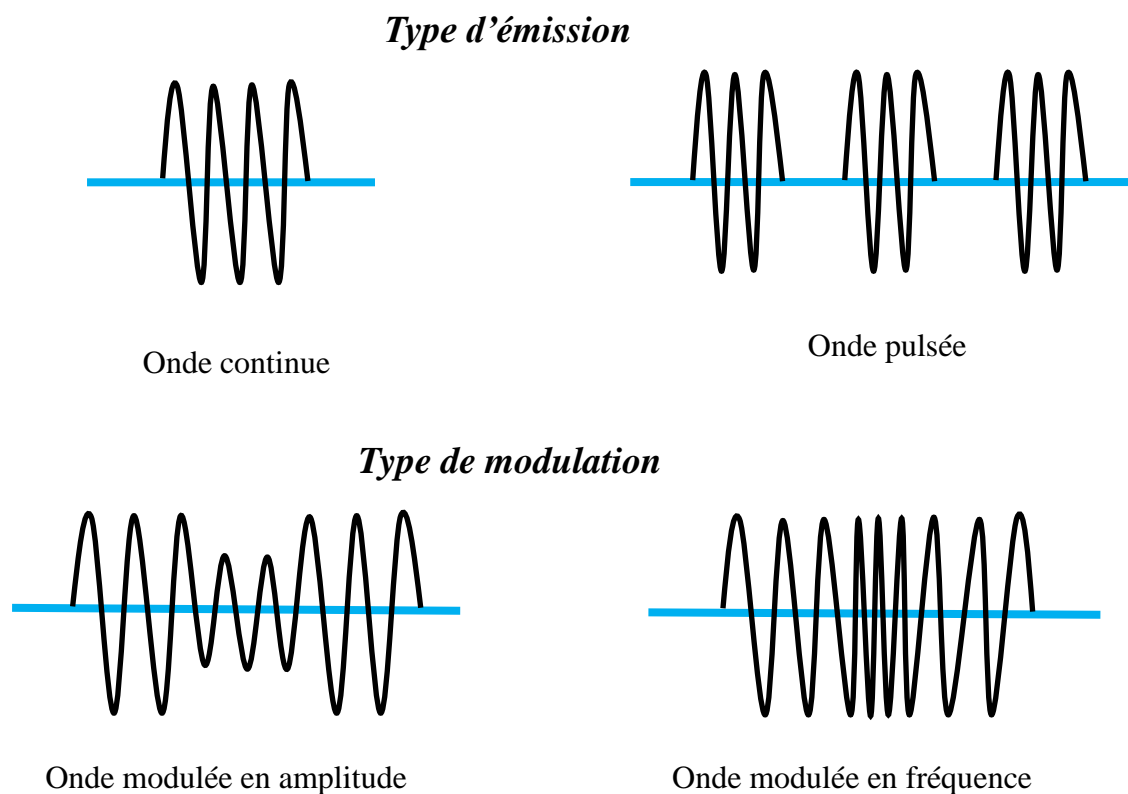


Figure 3. Types d'émission et de modulation d'une onde électromagnétique

II LES TÉLÉPHONES PORTABLES

II.1 Principe de fonctionnement du téléphone portable

Le téléphone mobile est un appareil émetteur/récepteur servant initialement à transmettre de la voix via un réseau spécifique. Il est équipé d'un microphone qui capte les ondes sonores et les convertit en signal analogique, c'est-à-dire un signal possédant une amplitude infinie. Pour pouvoir être transmis sur le réseau, ce signal doit d'abord être converti en signal numérique, c'est-à-dire en un signal qui possède une quantité finie d'amplitude. Pour effectuer cette conversion les téléphones sont équipés d'un convertisseur analogique/numérique ou CAN (en anglais : *Analog to Digital Converter* ADC) (**Figure 4**). Ce convertisseur découpe le signal analogique en tranches à des intervalles réguliers prédéfinis et mesure l'amplitude de ce signal. Cette étape est appelée échantillonnage. Dans un second temps, il va attribuer une valeur en bits (langage informatique composé de 0 et de 1) qui dépendra du nombre de bits utilisés. Une fois la voix transformée en signal numérique, l'antenne du téléphone mobile va transformer ce signal en ondes électromagnétiques. En effet lors de l'émission et de la réception de celles-ci, le téléphone va transformer en une onde électromagnétique un signal électrique et inversement. Ces ondes circulent entre le téléphone et l'antenne relais la plus proche.

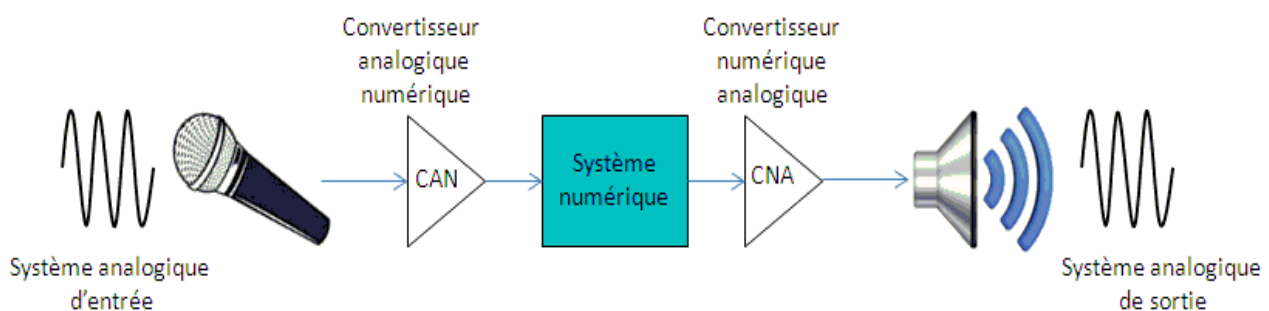


Figure 4. Schéma de conversion du signal analogique d'entrée de l'émetteur en signal numérique pour être transporté par des ondes électromagnétiques et du signal numérique en un signal analogique de sortie pour être perçu par l'oreille du récepteur à l'aide du haut-parleur

II.2 Les réseaux de la téléphonie mobile

Le réseau cellulaire de téléphonie mobile a une structure “en cellules” illustré par des zones circulaires se chevauchant afin de couvrir une zone géographique donnée (**Figure 5**). La disponibilité de la bande passante dans une cellule dépend de la densité d'utilisateurs autour de l'antenne. Ainsi, dans les zones urbaines fortement peuplées, la taille des cellules pourra aller jusqu'à quelques centaines de mètres, tandis que d'immenses cellules de dizaines de kilomètres permettront de couvrir les zones rurales. Dans un réseau cellulaire, chaque cellule est entourée de 6 cellules voisines. Afin d'éviter les interférences, des cellules adjacentes ne peuvent pas utiliser la même fréquence. En pratique, deux cellules possédant la même gamme de fréquences doivent être éloignées d'une distance représentant deux à trois fois le diamètre de la cellule.

Les antennes relais sont placées au centre de chaque cellule. Le nombre d'antennes relais requis pour une zone donnée dépend du terrain et du nombre de personnes utilisant un téléphone mobile. Les réseaux de téléphonie mobile ont une capacité limitée, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas gérer plus d'un certain nombre d'appels simultanés. Plus le nombre de personnes utilisant un téléphone mobile en même temps est important, plus la capacité sollicitée est importante. Cela implique généralement d'installer plus d'antennes relais dans la zone. Alors, les réseaux de téléphonie mobile doivent être conçus en fonction de la population locale et du nombre de personnes utilisant le réseau.

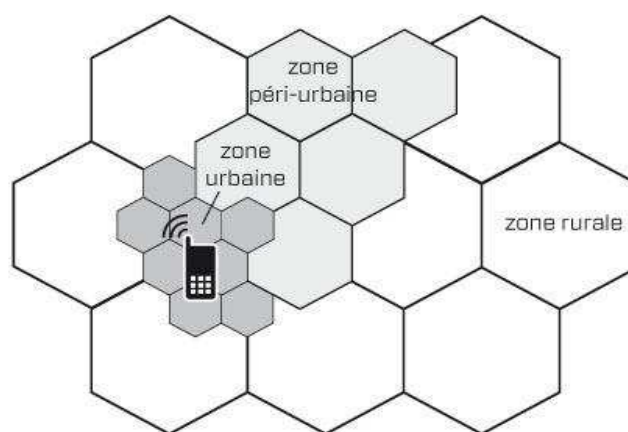


Figure 5. Répartition des cellules de différentes tailles selon la densité d'utilisateurs

II.3 Générations de la téléphonie mobile

La téléphonie mobile a évolué et continue d'évoluer. On appelle « générations » les différents stades de l'histoire de la téléphonie mobile (**Tableau 4**).

La première génération (1G) possédait un fonctionnement analogique et était constituée d'appareils relativement volumineux.

La seconde génération de systèmes cellulaires (**2G**) est apparue pour marquer une rupture avec la première génération grâce au passage de l'analogique vers le numérique. Les réseaux 2G de téléphonie mobile ont été les premiers à utiliser la signalisation numérique dans l'interface hertzienne. La norme GSM autorise un débit maximal de 9.6 kilobits par seconde (kbps), ce qui permet de transmettre la voix ainsi que des données numériques de faible volume, par exemple des messages textes (SMS) ou des messages multimédias (MMS). Cette deuxième génération utilise essentiellement les standards suivants : GSM, CDMA, TDMA, GPRS (2,5G : un système mobile intermédiaire entre la 2G et la 3G (débits inférieurs à 100 kbit/s)), et l'EDGE (*Enhanced Data Rates for GSM Evolution*, 2,75G).

Récemment, **la troisième génération (3G)** de systèmes cellulaires qui permet des services de communications plus rapides (voix, accès internet, visiophonie, visionnage de vidéos et des émissions de télévision) a été lancée. La principale norme 3G utilisée en Europe s'appelle UMTS (*Universal Mobile Telecommunications System*), utilisant un codage W-CDMA (*Wideband Code Division Multiple Access*). La technologie UMTS utilise une bande de fréquence large de 5 MHz pour le transfert de la voix et de données avec des débits pouvant aller de 384 kbps à 2 Mbps. A son tour, la technologie HSDPA (*High-Speed Downlink Packet Access*) est un protocole de téléphonie mobile de troisième génération baptisé « 3.5G » permettant d'atteindre des débits de l'ordre de 8 à 10 Mbits/s. La technologie HSDPA utilise la bande de fréquence 5 GHz et utilise le codage W-CDMA.

Au-delà de la troisième génération, une nouvelle génération des standards téléphoniques est la quatrième génération (4G). La 4G est en voie d'expansion à travers le monde, y compris en France où elle n'est pour l'instant accessible que dans quelques grandes agglomérations. Alors qu'au sein du réseau 3G, les données internet et conversations téléphoniques étaient séparées, le débit devant alors se partager entre les

utilisateurs connectés, la 4G réunit l'ensemble de ces données. Cela garantit un transfert de données de meilleure qualité. Cette nouvelle technologie utilise notamment le standard WIMAX (*Worldwide Interoperability for Microwave Access*) qui propose un nouveau canal de liaison descendante haute vitesse (de la station de base vers le téléphone mobile).

En France, la norme 4G utilisée est le LTE (Long Term Evolution), elle utilise les bandes de fréquences de 2 600 MHz et de 800 MHz.

<i>Générations et système</i>	<i>Caractéristiques</i>	<i>Débit maximal</i>
1 ^{ère} génération : 1G AMPS, TACS	transfert voix	-
2 ^{ème} génération : 2G GSM, CDMA, TDMA, GPRS, EDGE	transfert voix et données numériques	9.6 kbps, 144 kbps, 270 kbps, 171.2 kbps et 384 kbps
3 ^{ème} génération : 3G UMTS, HSDPA	transfert voix et données numériques simultanément à haut débit	1.92 mbps, 14.4 mbps
4 ^{ème} génération : 4G LTE, WIMAX	transfert voix et données numériques plus rapidement et de meilleure qualité	40 mbps, 70 mbps

Tableau 4. Générations et système des réseaux de communication cellulaires, leurs caractéristiques et leur débit maximal

(AMPS : Advanced mobile phone system ; TACS : Total Access Communication System ; GSM : Global System for Mobile Communication ; CDMA : Code division multiple access ; TDMA : time division multiple access ; GPRS : General Packet Radio System ; EDGE : Enhanced Data rates for GSM Evolution ; UMTS : Universal Mobile Telecommunication System ; HSDPA : High Speed Downlink Packet Access ; WIMAX : Worldwide Interoperability for Microwave Access ; LTE : Long Term Evolution ; kbps : kilobits par seconde ; mbps : mégabits par seconde)

II.3.1 Le réseau GSM "Global System for Mobile communications"

Le réseau **GSM** (*Global System for Mobile communications*) constitue au début du 21^{ème} siècle le standard de téléphonie mobile le plus utilisé en Europe.

En Europe, le standard GSM utilise les bandes de fréquences 900 MHz et 1800 MHz. Par contre, aux Etats-Unis, les bandes de fréquences utilisées sont les bandes 850 MHz et 1900 MHz.

Le GSM 900 et 1800 utilisent respectivement la bande 880-915 MHz et 1710-1785 MHz pour l'envoi de la voix ou des données (*upload*) depuis le mobile et la bande 925-960 MHz et 1805-1880 MHz pour la réception des informations venant du réseau (*download*). Dans ces gammes les antennes relais attribuent à chaque utilisateur une bande de 0,2 MHz par communication. Le mobile GSM émet des informations par

impulsion à raison d'une impulsion de 576 microsecondes toutes les 4,6 millisecondes. La fréquence de répétition des impulsions est de 217 Hz et le rapport cyclique est de 1/8.

Les appareils qui fonctionnent tant en 900 qu'en 1800 sont appelés GSM dual band. Le GSM 1800 a aussi été appelé DCS 1800 (Digital Communication System).

Plusieurs équipements permettent le fonctionnement du réseau GSM (**Figure 6**) :

- Les **stations de base** ou **Base Transceiver System (BTS)** : ce sont les antennes et les équipements électroniques (émetteurs-récepteurs), appelés plus communément antennes-relais GSM, installés au niveau de chaque cellule. Chaque BTS réalise la couverture radio d'une cellule à rayon variable.
- Les **contrôleurs de stations** ou **Base Station Controllers (BSC)** : l'ensemble des antennes relais d'un réseau cellulaire est relié à un BSC chargé de contrôler et de gérer la répartition des ressources. Le BSC constitue un nœud de communications vers et en provenance des BTS qui appartiennent au même opérateur téléphonique. La connexion entre les antennes relais et le BSC peut être réalisée à l'aide de câbles ou bien par des ondes radio à une fréquence très élevée (supérieure à 15 GHz).
- Le **centre de communication du service mobile** ou **Mobile Switching Center (MSC)** : il existe un seul MSC par réseau GSM auquel les BSC sont reliés physiquement au moyen de câbles. Le MSC concentre alors les flux de données en provenance de plusieurs BSC. Si l'appel émis est à destination d'un téléphone fixe ou d'un téléphone portable appartenant à un réseau d'un autre opérateur, le signal transmis par le BSC passera par le MSC. Dans le cas contraire, si la destination appartient au même opérateur que l'émetteur, le signal passe par les BSC.

III.3.1.1 Puissance d'émission dans le réseau GSM

La puissance d'émission des téléphones est limitée au maximum à 2W pour le GSM 900 et 1W pour le GSM 1800. Elle est régulée en fonction de la distance à l'antenne relais : elle est inversement proportionnelle à la qualité de la communication (250 mW à plusieurs km de l'antenne, 10 mW ou moins à proximité).

Lors de la connexion de l'utilisateur du mobile avec son correspondant, la puissance émise initiale est à un niveau élevé permettant d'établir le plus sûrement possible la connexion à une antenne de proximité, puis le contrôle de puissance la réduit par paliers en quelques secondes, jusqu'à se stabiliser au niveau minimum compatible avec une bonne qualité de la communication.

Le déplacement de l'utilisateur provoque la prise de relais successifs par plusieurs stations de base, chacune démarrant sa communication à un niveau élevé puis diminuant sa puissance. C'est donc lors de l'utilisation d'un mobile en situation de déplacement que l'exposition aux RF est la plus élevée ou bien lors d'une conversation dans un lieu de médiocre réception qui astreint l'antenne relais et le mobile à rester à des niveaux de puissance élevés.

La puissance d'émission d'un mobile est nettement inférieure à celle d'une station de base. Cependant le téléphone étant en contact avec l'oreille de l'utilisateur, la puissance absorbée par les tissus lors d'une conversation téléphonique est beaucoup plus importante que celle due à une station de base, même la plus puissante.

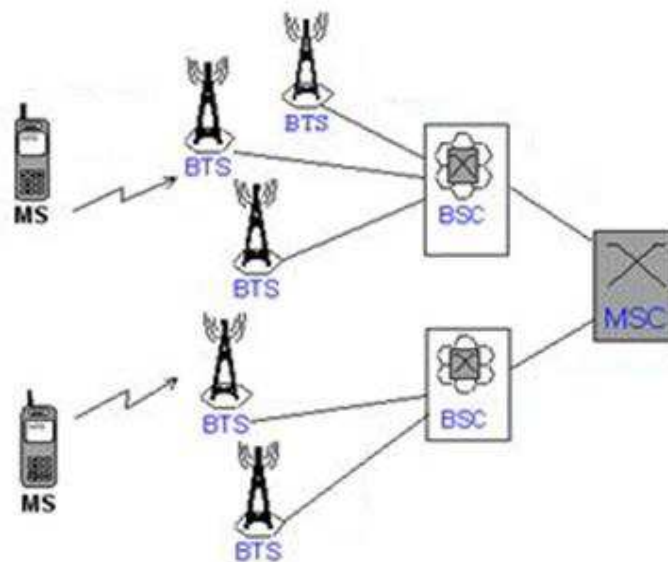


Figure 6. Architecture du réseau GSM (MS : mobile system ; BTS : Base Transceiver System ; BSC : Base Station Controllers ; MSC : Mobile Switching Center)

III INTERACTIONS DES RADIOFRÉQUENCES AVEC LES SYSTÈMES BIOLOGIQUES ET DOSIMÉTRIE

III.1 Interactions des RF avec les systèmes biologiques

L'utilisation croissante de la communication sans fil a entraîné une exposition importante des systèmes biologiques aux champs électromagnétiques des téléphones mobiles. Les tissus biologiques exposés sont susceptibles d'être perturbés chez un large public d'utilisateurs de ces téléphones de toutes tranches d'âge (enfants, adultes et personnes âgées).

III.1.1 Pénétration des radiofréquences dans un système biologique

Lorsqu'un tissu biologique est exposé à un champ RF, une partie de l'onde sera réfléchi et une autre partie sera absorbée par le corps. C'est la partie absorbée qu'il faut quantifier parce qu'elle est potentiellement susceptible d'être à l'origine d'effets biologiques.

La pénétration du rayonnement dans le tissu dépend de la nature, de la forme et des caractéristiques de la matière traversée. Il sera absorbé plus ou moins rapidement en fonction des constantes diélectriques (permittivité) de la matière en question ainsi que de la longueur d'onde du rayonnement. Plus la longueur d'onde est grande plus l'onde pénètre en profondeur; plus le tissu a une conductivité électrique importante plus l'onde est réfléchi et moins elle se propage dans le système (**Figure 7**).

Néanmoins, l'absorption dépend également des dimensions et de l'orientation du grand axe du système exposé par rapport au champ électrique. L'angle de pénétration changera à chaque fois que l'onde entrera dans un nouveau composant du corps. Par exemple, entre la peau et les muscles ou entre les muscles et les os.

La longueur d'onde est très importante dans les hautes fréquences car des effets de résonance peuvent apparaître sur les objets ayant une longueur proche de la longueur d'onde ou d'un multiple de celle-ci. L'onde étant piégée dans tous matériaux proches de sa longueur d'onde, il y aura un phénomène de points chauds. Plus la longueur d'un corps se rapproche de la longueur d'onde, plus il sera sensible aux hautes fréquences. Les enfants étant plus petits, l'absorption maximale se fera à des fréquences plus élevées que pour les

adultes.

Une fois que le champ RF aura pénétré dans l'organisme, le comportement de l'onde sera complexe suite à l'hétérogénéité et la structure des tissus.

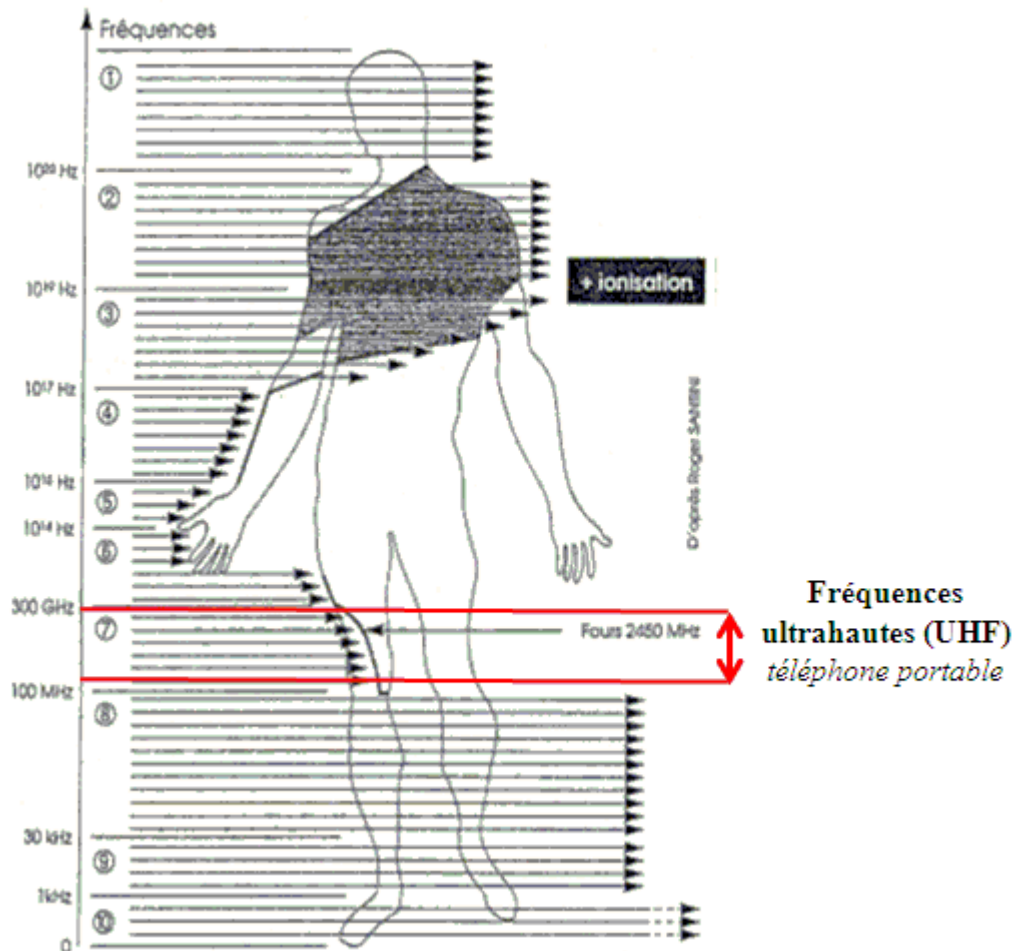


Figure 7. Pénétration des ondes électromagnétiques dans le corps humain en fonction de leur fréquence d'après Santini et *al.* (Santini et *al.*, 2000)

III.1.2 Effets biologiques

Les effets biologiques des ondes radiofréquences peuvent être divisés en trois catégories : les effets thermiques, les effets athermiques et les effets indirects.

Les effets biologiques résultent de l'action des micro-ondes sur des molécules chargées électriquement et dont l'eau est le meilleur exemple. Les molécules d'eau

présentes dans le tissu vont osciller à la fréquence de l'onde incidente, créant des frictions internes responsables de l'apparition de chaleur dans le tissu exposé.

III.1.2.1 Les effets thermiques

L'effet thermique devient mesurable lorsque la densité de puissance est supérieure ou égale à 500 W/m^2 . L'échauffement produit par le flux de micro-ondes sera plus ou moins étendu et intense selon la nature des tissus traversés et leur richesse en eau. Les graisses, les os à faible teneur en eau sont plus facilement pénétrés par les micro-ondes que les muscles ou la peau plus riches en eau. L'échauffement résultant peut provoquer une hyperthermie générale, ou être localisé à certains organes induisant des lésions spécifiques sur ceux-ci. Les lésions observées sont par exemple la coagulation des protéines, des cataractes, des lésions testiculaires, ou des crises convulsives en cas d'hyperthermie globale. De plus, les rayonnements hyperfréquences de par leurs propriétés de pénétration, induisent une production de chaleur à l'intérieur des tissus et non à la surface de la peau ce qui peut entraîner un retard dans la perception des brûlures.

III.1.2.2 Les effets athermiques

Les effets athermiques sont des effets observés sur les systèmes biologiques alors que le rayonnement est de très faible densité de puissance (moins de 500 W/m^2). Dans le cas des téléphones mobiles et de leurs antennes relais, ce sont principalement ces effets non thermiques qui sont à prendre en considération. Ces effets semblent être totalement indépendants de l'élévation de température.

Contrairement aux effets thermiques, le mécanisme des effets athermiques n'est pas encore connu. Plusieurs hypothèses attribuent des effets spécifiques à des micros échauffements locaux, des changements de conformation moléculaire, des perturbations enzymatiques ou des modifications de répartitions ioniques.

Un grand nombre d'effets non thermiques ont été décrits, tels que des effets cellulaires (promotion de cancer entre autre), endocriniens, immunologiques, neurobiologiques et génotoxiques, mais ces effets de micro-ondes de faible puissance sont très controversés. A ce jour ils sont néanmoins la cause d'une réelle source d'inquiétude

du public vis-à-vis de la santé vue leur omniprésence, leur utilisation par un large public ainsi que le manque de données et de preuves expliquant de tels effets.

III.1.2.3 Les effets indirects

A part leurs effets directs thermiques ou non sur le vivant, les champs RF peuvent être à l'origine d'effets indirects.

Parmi ces effets, un déclenchement d'accidents liés aux décharges électriques causées par les champs électriques et les objets adjacents qui subissent ces champs ; par exemple, un individu qui touche un véhicule soumis à un champ d'exposition de 200 V/m entre 10 kHz et 300 MHz, ressentirait des décharges électriques (Chatterjee, 1986).

De plus, les RF pourront être à l'origine d'échauffement ou de dysfonctionnements de systèmes comprenant de l'électronique. D'une part, les effets sur les implants passifs réalisés dans des matériaux ferromagnétiques pourront avoir lieu. Les conséquences pourront aller de la sensation d'échauffement désagréable jusqu'à une brûlure. D'autre part, les effets sur les implants actifs comme les stimulateurs cardiaques, les stimulateurs neurologiques, les prothèses auditives, les pompes à insuline ou des dysfonctionnements électriques et/ou électroniques sont théoriquement possibles. Cependant, il a été rapporté qu'à une distance inférieure à 10 cm entre un radiotéléphone et un stimulateur cardiaque, seules des perturbations mineures ont pu être enregistrées (Butrous *et al*, 1983 ; Kainz *et al*, 2005).

III.2 Dosimétrie

La traversée de la matière par un rayonnement aboutit à un dépôt d'énergie dans cette matière, d'où le but de la dosimétrie est d'évaluer quantitativement cette énergie.

III.2.1 Notion de champ proche et champ lointain

Une antenne rayonne des champs électriques et magnétiques dont la configuration spatiale et les amplitudes diffèrent selon la distance existant entre l'antenne et le point d'observation. En général, deux zones distinctes sont prises en considération : la zone des champs proches et la zone des champs lointains (**Figure 8**).

Dans la zone de champ proche, le champ électrique et le champ magnétique ne sont

pas dans un rapport constant, ils présentent des variations importantes et leur répartition dans l'espace varie avec la distance par rapport à l'antenne. Il est donc difficile de déterminer, dans un champ proche, la valeur de densité de puissance (exprimée en W/m^2) à laquelle est soumis un être vivant.

Inversement, dans la zone de champ lointain, les ondes électromagnétiques deviennent homogènes, ce qui rend le calcul du champ magnétique faisable à partir du champ électrique en général. Egalement, la densité de puissance « S » en W/m^2 pourra être calculée à partir du champ électrique lorsque l'onde se propage dans l'air, d'après la formule : $S = E^2/377$ où E est la valeur du champ électrique exprimé en Volt/m (ICNIRP 1999).

Pour déterminer la distance minimale « R_{min} » en mètres au-delà de laquelle on se trouve en champ lointain et en deçà d'elle en zone de champ proche, la formule établie est la suivante :

$R_{min} = 2D^2/\lambda$ où D représente la plus grande dimension de l'antenne et λ la longueur d'onde, les deux exprimées en mètre. Cette relation n'est toutefois valable que si la longueur de l'antenne est supérieure à la longueur d'onde (Louppe, 2001).

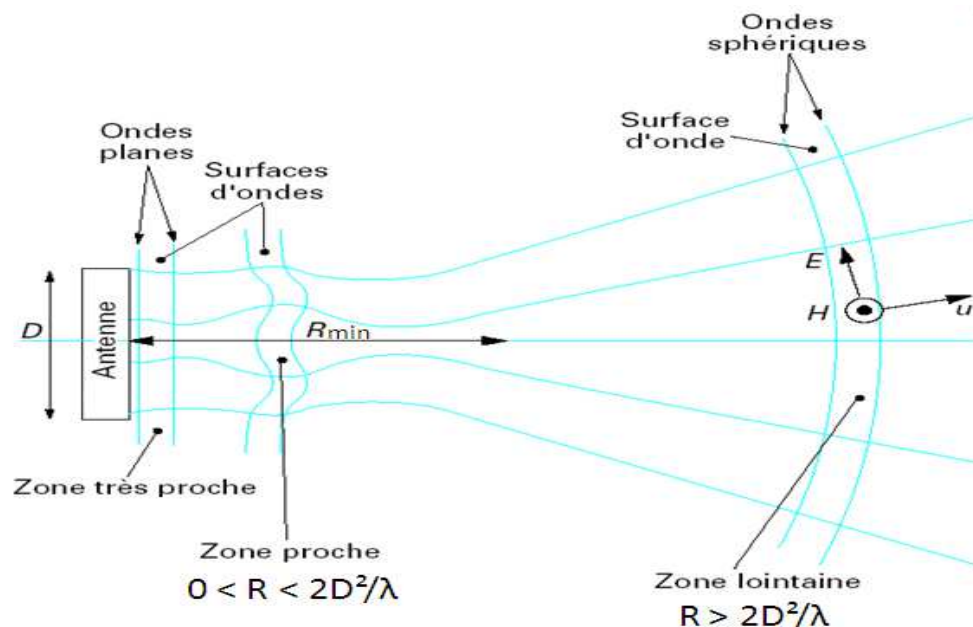


Figure 8. Zones de rayonnement d'une antenne relais (zone proche / zone lointaine)

III.2.2 Débit d'absorption spécifique

III.2.2.1 Bases physiques

Les interactions des différentes sortes de rayonnements avec la matière ne sont pas les mêmes, elles diffèrent selon la fréquence et la pénétration de l'onde. Par suite, les grandeurs physiques utilisées pour quantifier l'énergie absorbée diffèrent à leur tour selon le type de champ et sa fréquence.

Dans le domaine des radiofréquences supérieures à 10 MHz (le cas des ondes de la téléphonie mobile), le paramètre de référence qui permet de quantifier la dissipation d'énergie dans la matière vivante est le débit d'absorption spécifique (DAS). Le DAS est défini comme étant la puissance absorbée par unité de masse de tissus et s'exprime en Watts par kilogramme (W/kg) :

$$DAS = \frac{d}{dt} \left(\frac{dW}{dm} \right) = \frac{d}{dt} \left(\frac{dW}{\rho dv} \right)$$

' dW ' est l'énergie déposée dans l'élément de masse dm , de volume dv et de masse volumique ρ pendant un temps ' dt '.

D'après Laval et *al.* (Laval et *al.*, 2000), la résolution de l'équation ci-dessus aboutit à la formule :

$$DAS = \sigma \frac{\overline{E^2}}{\rho}$$

' E^2 ' est le carré de la valeur du champ électrique, σ la conductivité et ρ la masse volumique de l'élément en question.

Dans un système adiabatique le passage d'un courant électrique d'une valeur ' E ' dans un élément de volume ' V ' provoque l'échauffement ' ΔT ' de la forme :

$$\Delta T = \frac{E^2 \sigma t}{C_p \rho}$$

Avec ' C_p ' la capacité calorifique spécifique.

Ainsi la valeur du champ électrique est :

$$E^2 = \frac{\Delta T}{\Delta t} \frac{C_p \rho}{\sigma}$$

Ce qui permet d'avoir le DAS par la formule :

$$DAS = C_p \frac{\Delta T}{\Delta t}$$

Alors, le DAS peut être calculé soit par la mesure du champ électrique généré par la source d'exposition, soit par la mesure de l'échauffement produit dans l'élément exposé.

III.2.2.2 Evaluation du DAS

Le DAS ne peut pas être directement mesuré, il est alors estimé soit par techniques de simulations numériques, soit à l'aide des mesures expérimentales décrites précédemment.

III.2.2.2.1 L'approche numérique

Cette approche s'appuie sur la modélisation numérique des tissus. Le fait que les systèmes biologiques sont très complexes et composés de plusieurs types de tissus aux caractéristiques électromagnétiques (permittivité et conductivité) différentes, a rendu ces modèles très complexes à réaliser. Le modèle doit être représentatif de la tête d'un utilisateur et permettre une analyse de la puissance absorbée dans les différents tissus. Les modèles numériques sont généralement construits à partir d'images de résonance magnétique (IRM) (Simunic et *al*, 1996).

Les simulations numériques sont généralement effectuées par la méthode FDTD (Finite Difference Time Domain) (Yee, 1966) qui consiste à résoudre les équations de Maxwell dans le domaine temporel et spatial.

Un téléphone mobile opérant à 900 MHz et avec une puissante crête de 2 W, les simulations indiquent un DAS de 1,1 W/kg. L'analyse dosimétrique montre également que la tête absorbe environ 50 % de la puissance émise par le radiotéléphone, la peau absorbant 15 %, le muscle 10 %, le liquide céphalo-rachidien 5 % et le cerveau 13 %.

III.2.2.2 L'approche expérimentale

Il est très difficile d'évaluer *in vivo* le débit d'absorption spécifique correspondant à une exposition à un rayonnement. Pour cela des modèles expérimentaux 'fantômes' représentatifs du corps humain et des animaux de laboratoire ont été conçus pour rendre la mesure des champs électriques ou des températures possibles. Comme la composition des êtres vivants est très complexe comprenant des os, des vaisseaux sanguins, des nerfs, des muscles, etc. les mesures dans des fantômes ne représentent que des estimations du DAS. Pourtant, cette technique possède une bonne résolution spatiale (Anderson et Joyner, 1995) et pourra être mesurée par thermographie infrarouge qui permet d'observer la distribution spatiale et l'intensité de l'échauffement (Chou et *al*, 1992). Aujourd'hui et suite à des études réalisées sur différents types de fantômes, un fantôme représentatif est utilisé par le CENELEC (Comité européen de normalisation électrotechnique) et l'IEEE (Institute of Electrical and Electronics Engineers) pour certifier les radiotéléphones.

III.2.3 Normes d'exposition aux champs radiofréquences

Au contraire de la population principalement composée d'adultes et exposée en milieu professionnel dans des conditions connues, la population générale en revanche englobe des personnes de toutes tranches d'âges, de tous états de santé et des individus plus au moins fragiles, et est exposée à des champs électromagnétiques avec des niveaux d'exposition inconnus pour la plupart d'entre eux. Pour cela des restrictions à l'exposition ont été formulées par des commissions d'experts plus restrictives pour la population générale que pour les travailleurs exposés.

Dans le cas des radiofréquences, le DAS est utilisé pour spécifier les restrictions de base à l'exposition de ces derniers.

Comme les informations disponibles sur les effets athermiques des champs électromagnétiques et leurs éventuelles conséquences sur la santé sont insuffisantes, les limites ont été élaborées à partir des risques aigus avérés, directement mis en évidence et reproductibles, elles ont donc été formulées à partir des effets thermiques.

Dès 1980, l'ICNIRP (l'International Commission of Non-Ionizing Radiation Protection) a formulé des limites d'exposition. A partir de ces recommandations, chaque pays a ensuite établi ses propres normes et directives.

Selon l'OMS (organisation mondiale pour la santé), un DAS supérieur à 4 W/kg peut être délétère pour la santé. En conséquence, l'ICNIRP utilise deux marges de sécurité pour formuler des limites d'exposition en fonction des populations considérées (professionnelles et public) (ICNIRP, 1998).

Pour les personnes professionnelles travaillant au contact de sources d'émission RF, un facteur de 10 est établi entre la limite d'exposition et le seuil d'apparition des effets nocifs. Par suite, la valeur limite du DAS corps entier pour les travailleurs est de 0,4 W/kg.

Une plus grande marge de sécurité est adoptée pour le grand public et l'ICNIRP instaure dans ce cas un facteur de 50. Ce qui aboutit à une valeur de 0,08 W/kg pour l'exposition corps entier à des champs RF.

Cependant des études dosimétriques ont montré qu'à cette limite corps entier, il est possible d'observer des puissances 25 fois supérieures dans certaines zones restreintes de l'organisme. Il a donc été mis en place la notion de DAS local, qui ne doit pas dépasser 2 W/kg, (10 W/kg chez les professionnels) pour la zone tête et tronc (localisation des organes vitaux) et 4 W/kg (20 W/kg chez les professionnels) pour les tissus périphériques tel que les membres.

La limite d'exposition locale n'est donc pas fixée en fonction des effets biologiques, mais à partir d'effets observés à la suite d'une exposition corps entier, selon une extrapolation dosimétrique.

Le DAS n'étant pas facilement accessible à la mesure, il a été nécessaire d'établir à l'aide d'équations de transfert les valeurs de champs électriques ou magnétiques susceptibles de produire dans le pire cas les DAS précédemment définis lorsqu'un individu est soumis à ce champ. Ces valeurs de champs qui peuvent être mesurées sont appelées des niveaux de référence. Comme l'absorption dépend fortement de la fréquence, les valeurs de référence varient en fonction de celle-ci. Pour les fréquences des téléphones portables, les valeurs de champ électrique susceptibles de produire un DAS de 0,08 W/kg sont de 41 et 58 V/m aux fréquences de 900 et 1800 MHz respectivement. Ces champs correspondent à des valeurs de densité de puissance de 4,5 et 9 W/m² pour le public (**Tableau 5**). Par rapport aux DAS maximaux autorisés, les niveaux de référence incorporent une marge de sécurité de manière à ce que les DAS ne soient jamais dépassés même dans les situations les plus défavorables.

L'OMS a repris ces recommandations de l'ICNIRP, ainsi que le Conseil de l'union

européenne qui les a exprimées dans la recommandation 1999/519/CE.

Les restrictions actuellement en vigueur ne sont pas figées, et peuvent évoluer en fonction des recherches scientifiques actuellement en cours ou à venir.

Valeurs limites	DAS (W/kg) 10 kHz à 10 GHz		Densité de puissance (W/m ²)			
			1800 MHz		900 MHz	
<i>Population</i>	Travailleurs	Public	Travailleurs	Public	Travailleurs	Public
<i>Corps entier (moyenne sur corps entier)</i>	0,4	0,08	45	9	22,5	4,5
<i>Tête et cou (moyenne sur 1 g de tissus)</i>	10	2				
<i>Membres (moyenne sur 10 g de tissus)</i>	20	4				

Tableau 5. Valeurs d'exposition limites aux rayonnements électromagnétiques dans le domaine des Radiofréquences

IV CIRCULATION SANGUINE DU CERVEAU

Le système vasculaire cérébral représente 15% de la circulation générale et permet d'assurer l'apport d'oxygène et de substrats énergétiques au cerveau. L'irrigation cérébrale est constante et soutenue avec un débit sanguin de l'ordre de 50ml/min/100g de tissu cérébral chez l'homme adulte (Tatu et *al.*, 1998). En plus de cette fonction d'apport énergétique, le système vasculaire cérébral permet l'élimination des déchets issus du métabolisme neuronal (CO₂, lactates, etc.).

Dans cette partie, une description brève des structures cérébrales et des réseaux vasculaires cérébraux sera présentée.

IV.1 Les structures cérébrales

Le cerveau humain aussi appelé encéphale est dominé par deux hémisphères cérébraux (télencéphale) qui représentent 80% de sa masse totale (**Figure 9**). Les deux hémisphères sont reliés par le diencephale ou l'entre-cerveau, et la partie postérieure du cerveau se constitue du cervelet ou petit-cerveau et du tronc cérébral. La surface des hémisphères présente des replis qui forment des circonvolutions. Les replis sont séparés les uns des autres par des sillons. Les hémisphères peuvent être divisés en plusieurs secteurs majeurs qui sont : les lobes frontaux, pariétaux, temporaux et occipitaux. Ces régions sont délimitées par des sillons. Ainsi le sillon latéral ou scissure de Sylvius délimite le lobe temporal et le sillon central sépare les lobes frontaux et pariétaux. Les hémisphères cérébraux forment le cortex cérébral. D'un point de vue fonctionnalité, le lobe frontal semble jouer un rôle dans le contrôle de la motricité, le lobe pariétal regroupe les informations de lecture, de sensibilité nerveuse et de mémoire visiospatiale, le lobe temporal gère l'information auditive et olfactive ainsi que certaines fonctions mnésiques et le lobe occipital reçoit et analyse les informations visuelles.

Les hémisphères cérébraux contiennent dans leur profondeur d'importantes structures : les noyaux gris centraux et le système limbique dont l'hippocampe, siège des processus mnésiques. Le diencephale se subdivise en thalamus et hypothalamus. Le thalamus reçoit la quasi-totalité des informations sensorielles et les achemine vers le cortex. L'hypothalamus régule certaines fonctions vitales (faim, soif, etc.). Le cervelet est

le centre de régulation de la fonction motrice au sens large, et reçoit des informations du cerveau, de la moelle épinière et du tronc cérébral. Ce dernier est composé du mésencéphale, du pont et du bulbe rachidien. Il permet d'assurer les fonctions vitales comme la respiration, la régulation de la fréquence cardiaque et la température corporelle.

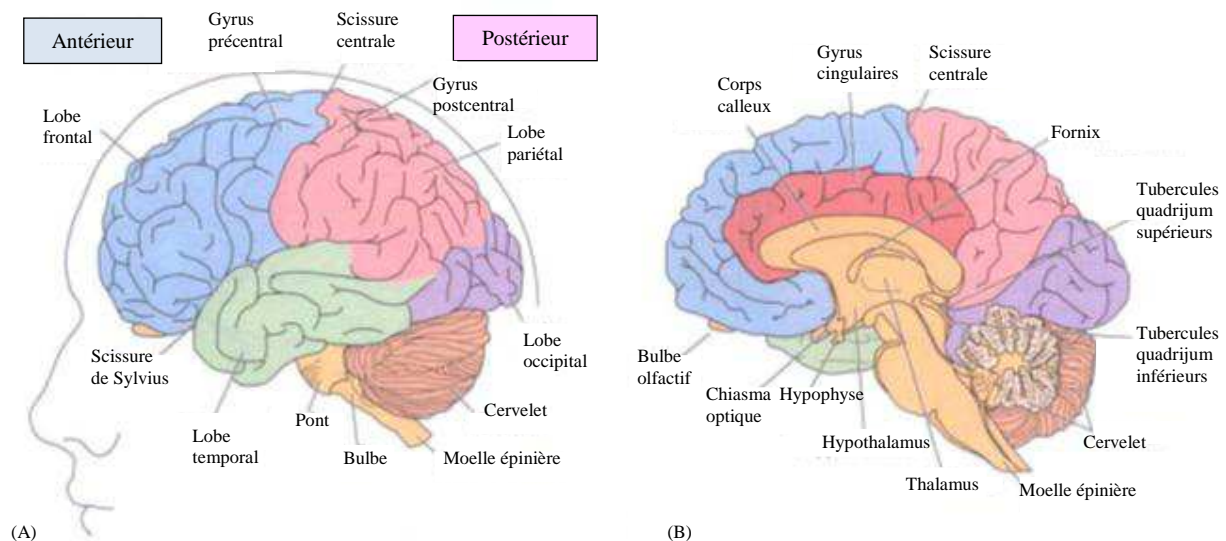


Figure 9. Représentation schématique du cerveau humain.
(A) vue latérale ; (B) vue dans le plan médian.
(D'après Rosenzweig, Leiman et Breedlove - Psychobiologie ; DeBoeck Université ; 1998).

IV.2 Organisation des vaisseaux sanguins cérébraux

IV.2.1 La vascularisation artérielle du cerveau

Les artères carotides internes droite et gauche et les artères vertébrales droite et gauche qui s'unissent pour former l'artère basilaire sont chargées de faire arriver le sang au cerveau. L'ensemble est appelé trépied artériel du cerveau. Ces artères émergent du cou, pénètrent dans la boîte crânienne et se rejoignent en établissant des anastomoses pour former le polygone ou cercle de Willis à la base du cerveau.

Le polygone de Willis est la principale anastomose entre les systèmes artériels cérébraux, il est caractéristique du système vasculaire cérébral. Il relie dans sa portion antérieure les deux artères cérébrales antérieures issues des artères carotides internes

par l'intermédiaire de l'unique artère communicante antérieure. Il permet de joindre, dans sa portion postérieure, les systèmes carotidien et vertébro-basilaire par les deux artères communicantes postérieures qui s'anastomosent avec les artères cérébrales postérieures (**Figure 10**). Le cercle de Willis sert à équilibrer la pression artérielle dans les deux hémisphères cérébraux et donne un accès sanguin supplémentaire au tissu cérébral en cas d'occlusion d'une artère carotide ou vertébrale. Toutefois, le degré de compensation dépend des variabilités individuelles concernant le diamètre des vaisseaux et la symétrie du cercle de Willis (Dickey et *al.*, 1996).

A la sortie du cercle de Willis, trois paires d'artères majeures drainent le sang : l'artère cérébrale antérieure, l'artère cérébrale moyenne et l'artère cérébrale postérieure. Les différentes artères cérébrales sont organisées de façon à desservir une région bien spécifique du cerveau. De nombreux territoires artériels cérébraux sont ainsi définis.

La description de la vascularisation artérielle s'appuiera essentiellement sur les artères cérébrales principales associées au cercle de Willis. Dans notre première étude nous nous sommes intéressés aux artères cérébrales moyennes qui irriguent la plus grande partie du cerveau. Les régions cérébrales irriguées par les trois artères majeures (artères cérébrales antérieures, artères cérébrales moyennes et artères cérébrales postérieures) sont illustrées dans la **Figure 11**.

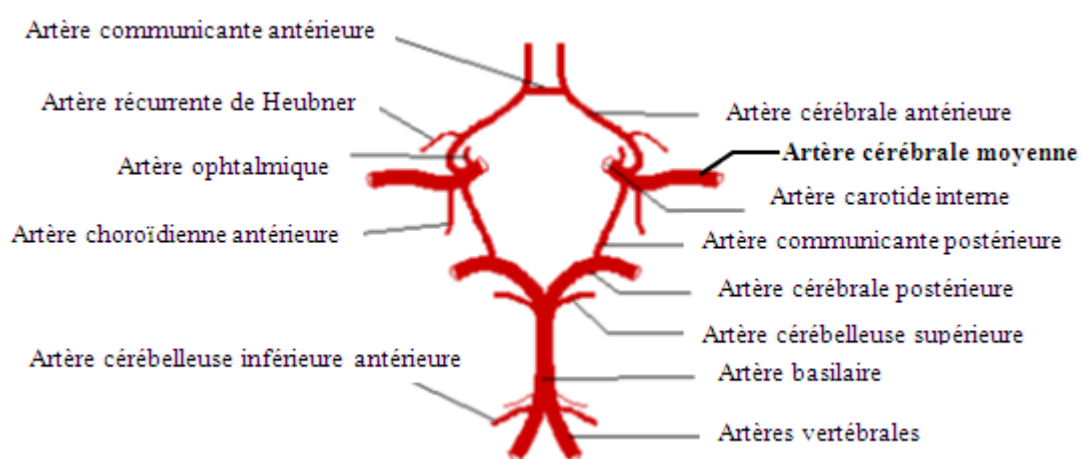


Figure 10. Représentation schématique de l'organisation des artères cérébrales majeures chez l'homme.
(D'après Robert Lee, 1995).

IV.2.1.1 L'artère cérébrale antérieure

L'artère cérébrale antérieure se situe médialement au-dessus du nerf optique puis se connecte, à l'entrée de la scissure longitudinale, à l'autre artère du côté opposé par l'intermédiaire de l' artère communicante antérieure qui complète la partie antérieure du cercle de Willis (Stephens and Stilwell, 1969). C'est la plus petite des deux branches terminales de l'artère carotide interne et elle est composée de deux segments (**Figure 10**). Le segment proximal est la portion entre son origine et l' artère communicante antérieure. Le segment distal est la partie qui fait suite à l'anastomose entre les deux artères cérébrales antérieures.

Elle irrigue le cortex moteur et sensitif correspondant aux membres inférieurs. L'artère cérébrale antérieure possède un territoire à la fois diencephalique et cortical.

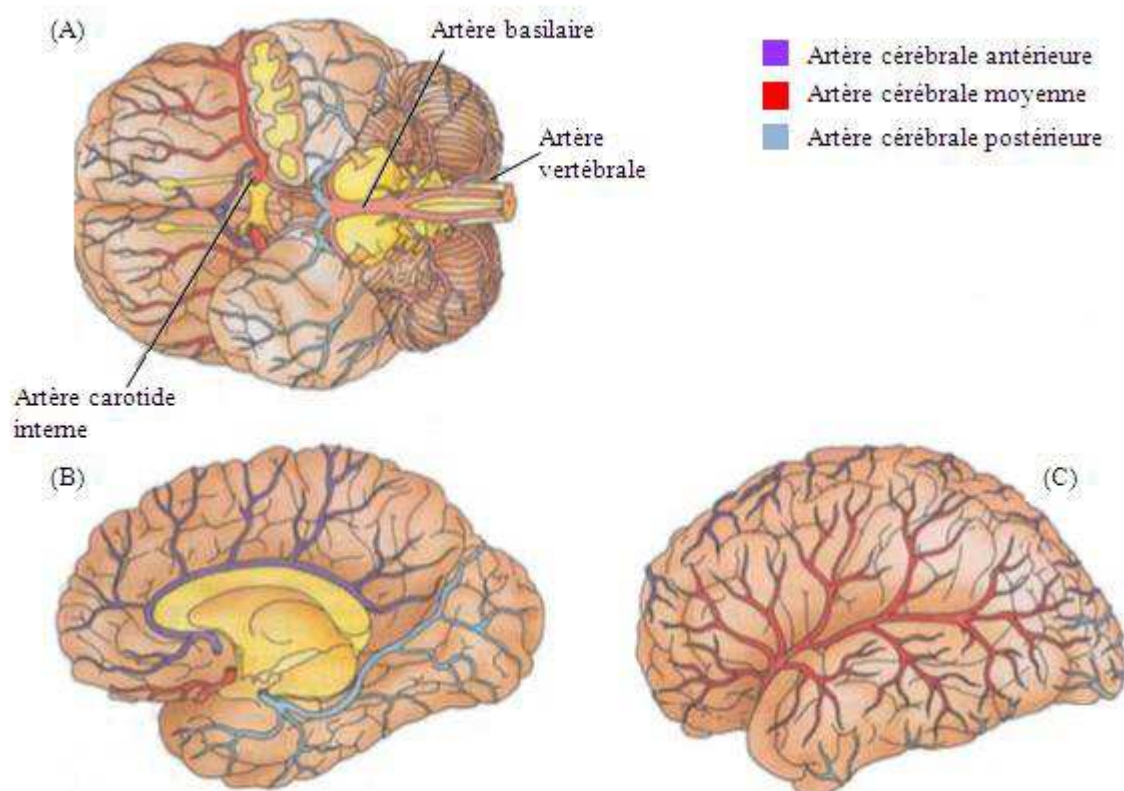


Figure 11. La circulation artérielle du cerveau humain. Les trois principales artères qui apportent le sang au cerveau sont représentées sur la face médiane et latérale.

(A) Les artères carotides internes et l'artère basilaire forment le cercle de Willis.

(B) Diverses régions du cortex cérébral sont irriguées par les artères cérébrales antérieure (en violet), moyenne (en rouge) et postérieure (en bleu), comme on le voit sur la surface médiane du cerveau, ou sur sa surface latérale (C)

(D'après Rosenzweig, Leiman et Breedlove - Psychobiologie ; DeBoeck Université ; 1998).

IV.2.1.2 L'artère cérébrale moyenne

Chez l'homme, l'artère cérébrale moyenne est la plus grande et la plus complexe des trois artères cérébrales et c'est aussi l'artère qui présente le plus d'occlusions (Stephens and Stilwell, 1969). L'artère cérébrale moyenne s'étend depuis son origine, la carotide interne, jusqu'à la scissure de Sylvius. Elle se subdivise en plusieurs branches et irrigue un très grand territoire cortical comprenant la surface latérale des lobes frontaux, pariétaux et temporaux. L'artère cérébrale moyenne envoie également des branches perforantes qui vont pénétrer l'hémisphère en profondeur et irriguer le territoire sylvien profond correspondant, le striatum y compris. Etant l'artère cérébrale la plus grande et qui irrigue la plus grande partie de l'hémisphère cérébral et la principale artère accessible par la technique de doppler transcrânien, l'artère cérébrale moyenne a été explorée dans notre étude.

IV.2.1.3 L'artère cérébrale postérieure

Les artères cérébrales postérieures naissent de la bifurcation terminale de l'artère basilaire sur la surface ventrale du mésencéphale. Elles rejoignent les artères communicantes postérieures issues de la carotide interne pour former la portion postérieure du cercle de Willis (**Figure 10**). L'artère cérébrale postérieure se ramifie en branches superficielles et profondes dans le cerveau. Les branches superficielles irriguent l'hippocampe et les lobes occipitaux. Les branches profondes (ou artères perforantes postérieures) qui naissent des artères cérébrales postérieures et des artères communicantes postérieures irriguent la partie ventrale du mésencéphale et le territoire thalamique.

IV.2.2 La vascularisation veineuse du cerveau

Les veines superficielles, les veines profondes et des sinus situés entre les deux couches de la dure-mère constituent un réseau indépendant des artères. La vascularisation cérébrale veineuse a le rôle de faire retourner le sang vers le cœur. L'ensemble des veines se draine vers l'arrière puis dans les sinus latéraux pour aboutir aux veines jugulaires internes et retourner dans la circulation générale.

Les veines superficielles sont constituées principalement des veines cérébrales supérieures et inférieures et de la veine cérébrale moyenne. Les veines cérébrales supérieures assurent le drainage du sang des régions médiales des lobes frontaux et pariétaux vers le sinus longitudinal supérieur. Les veines cérébrales inférieures drainent la face ventrale du cerveau vers les sinus à la base du crâne. La veine superficielle moyenne qui parcourt le sillon latéral draine les lobes frontaux, temporaux, et pariétaux vers le sinus transverse.

Les deux principales veines cérébrales profondes sont la veine cérébrale interne et la veine basale de Rosenthal qui se vident dans la grande veine de Galien. La première collecte le sang veineux du striatum, du thalamus, de l'hippocampe et des plexus choroïdes du ventricule latéral, et la deuxième collecte le sang veineux de la face médiale du pôle temporal, de la circonvolution orbitaire du lobe frontal et du cortex insulaire et operculaire.

La circulation veineuse n'a pas été explorée dans notre travail, elle est mentionnée à titre informationnel.

V LA MICROCIRCULATION CUTANÉE

Dans la peau, le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par un réseau sanguin très structuré d'artérioles de moyen, puis de petit calibre, de capillaires et de veinules. A l'inverse, l'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé ; il est nourri par imbibition à partir des réseaux capillaires des papilles dermiques. De même, le système lymphatique est présent dans le derme et l'hypoderme et absent de l'épiderme.

Le fait de comprendre la fonction de la microcirculation a été un des points essentiels dans la physiologie cardiovasculaire. Dès lors, des hypothèses ont été évoquées pour comprendre cette fonction, par exemple le postulat de William Harvey sur la circulation du sang à travers les porosités de la chair (Harvey, 1628), dans ce postulat l'existence de micro-vaisseaux faisant passer le sang des artères aux veines était prédite, permettant ainsi une circulation continue à travers le système cardiovasculaire (Johnson, 2008). Ces hypothèses furent ensuite vérifiées par l'observation directe des capillaires à l'aide d'un microscope (Malpighi, 1661 ; Hoole et Van Leeuwenhoek, 1798).

La circulation sanguine peut être représentée comme un ensemble ayant deux entités extrêmes, le cœur et la microcirculation. En effet, le sang émis par le cœur est réparti dans le corps jusqu'en périphérie où il est distribué globule rouge par globule rouge dans les capillaires. Puis, le sang afflue en direction du cœur.

Le rôle de la circulation sanguine dans le système cardiovasculaire est de distribuer le sang chargé de substances nutritives et d'oxygène dans les tissus, et d'emporter les produits du métabolisme cellulaire vers les organes spécialisés dans leur transformation ou leur élimination. Le système circulatoire est composé du cœur jouant le rôle d'une pompe, d'artères de conductance (artères de gros calibre : rôle de réseau de distribution) et d'artères de résistance (artères de petit calibre : rôle d'échange et de contrôle des résistances périphériques). En tant que système cardiovasculaire central, le cœur joue un rôle primordial, cependant, la microcirculation constituant le système cardiovasculaire périphérique possède un rôle essentiel aussi. En effet, il participe à la régulation de la pression artérielle (à travers l'élasticité et la motricité des vaisseaux), permet la répartition et la régulation de la température dans l'organisme et joue un rôle, entre autres, pour la défense des tissus contre différentes agressions.

La microcirculation est organisée en trois parties principales : les artérioles, les capillaires et les veinules, chacune ayant une structure et une fonction spécifique (Kuhnel, 1991 ; Gounelle et *al.*, 1989). Les artérioles possèdent de grosses parois musculaires et lient les artères aux capillaires. Les capillaires sont les principaux responsables des échanges entre le sang et les tissus. D'un point de vue anatomique, les capillaires commencent lorsque les vaisseaux ne sont plus constitués que d'une seule couche de cellules endothéliales (Escande and Mace, 1982). Leur longueur est d'environ 1 à 2 mm (Strand, 1983) avec un diamètre de l'ordre de 4 à 10 μm (Berne et Levy, 1996 ; Braverman et Yen, 1977). La densité des capillaires varie énormément en fonction des tissus. Elle peut ainsi atteindre 2000 capillaires/ mm^2 au niveau des muscles (Strand, 1983) contre environ 50 capillaires/ mm^2 dans la peau (Rothman, 1954). Enfin, les veinules drainent le sang des capillaires au cœur, ayant en général une organisation parallèle à celle des artérioles. Dans la plupart des cas, le sang pénètre dans la peau par des petites artères. Ces dernières se divisent souvent en plusieurs artérioles qui vont elles-mêmes se diviser en un certain nombre de boucles capillaires terminales. Les microvaisseaux s'organisent au sein du réseau capillaire pour former l'unité microcirculatoire (**Figure 12**). Dans certains capillaires, une seule hématie peut s'y faufiler, à condition de se déformer. En effet, les globules rouges ont un diamètre de 8 μm pour une épaisseur de 2 μm . Notons que, la taille du système capillaire, si ce dernier était mis à plat, occuperait une surface de 8000 à 10000 m^2 .

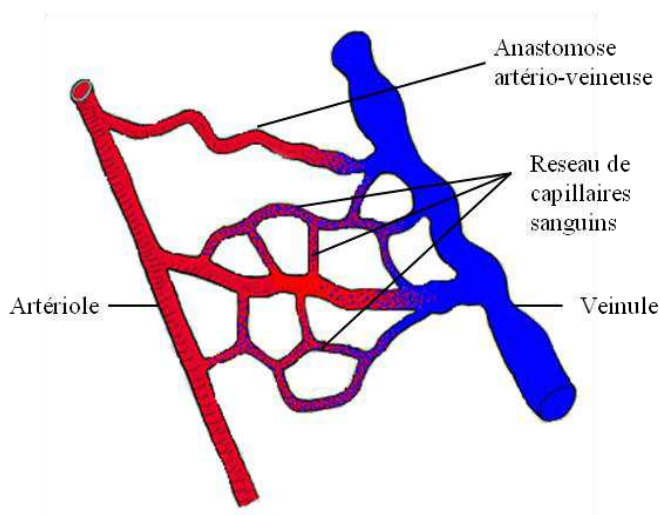


Figure 12. Représentation de l'unité microcirculatoire cutanée.

Dans la microcirculation cutanée, il existe des anastomoses artério-veineuses qui sont des jonctions entre les artérioles et les veinules. Ces jonctions sont principalement présentes sous la peau glabre (n'ayant pas de poils) et se trouvent ainsi fréquemment au niveau des mains, de la plante des pieds et des oreilles (Guyton, 1991). Les anastomoses artério-veineuses jouent un rôle important dans la régulation de la température (Burton, 1959).

La microcirculation comprend les capillaires, les artérioles, les veinules et les diverses anastomoses artérioveineuses qui constituent l'unité microcirculatoire. La thermogénèse représente 80 % de sa fonction, la nutrition de la peau 20 % (Constans, 2009). Elle correspond au système cardiovasculaire périphérique situé au niveau de la peau. Cette dernière est un organe de faible épaisseur (1,5 à 4 mm) (Guyton, 1991), que nous pouvons représenter comme une membrane résistante, flexible et imperméable recouvrant la majeure partie du corps humain. La peau recouvre une superficie variant entre 1,5 et 2 m² et représente le plus gros organe du corps, soit environ 16 % du poids corporel (Guyton, 1991). Elle est constituée de différentes couches superposées. Sur sa face externe se trouve l'épiderme qui assume une barrière étanche vis-à-vis de l'eau et protège l'organisme. En dessous de l'épiderme se trouve le derme, qui contient, entre autres, les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs sensitifs.

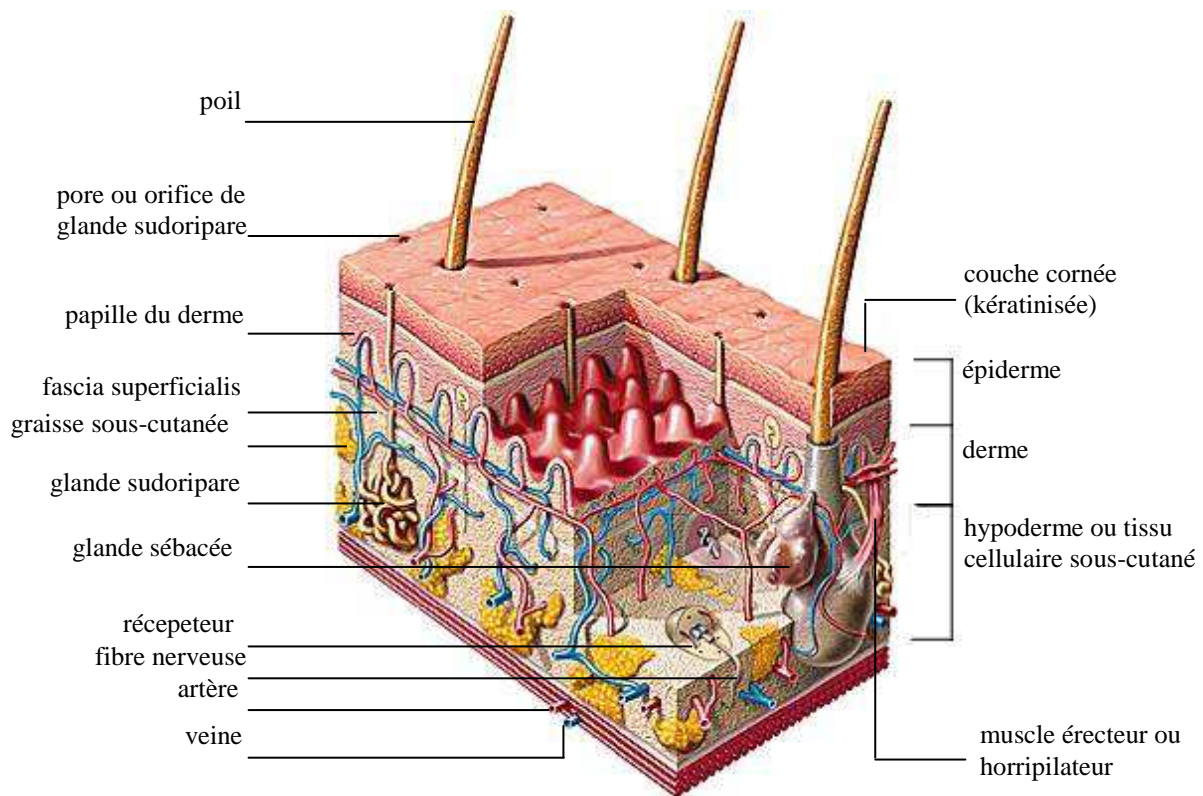
Le tissu sous-cutané est appelé hypoderme. Il ne fait pas partie de la peau mais est en interaction avec elle. Il permet notamment d'assurer certaines des fonctions protectrices de la peau (Marieb, 1999).

Au niveau de la peau, les capillaires sont les plus superficiels. Plus profondément, se situent les veinules et les artérioles sous-papillaires. 95 % du sang cutané se trouve dans la région profonde tandis que seulement 5 % se situe dans la partie superficielle. Une représentation schématique de la peau et des tissus sous-cutanés est montrée dans la **Figure 13**.

La perfusion microvasculaire possède des fluctuations temporelles et des variations spatiales. Les fluctuations temporelles peuvent être soit rythmiques, comme dans le cas de la modification du calibre vasculaire (Tenland et *al.*, 1983), soit plus stochastiques (Salerud et *al.*, 1983) et leurs origines peuvent être locales (par exemple dues aux activités myogénique ou endothéliale) ou centrale (fonction cardiaque). Les variations spatiales quant à elles, viennent de l'hétérogénéité anatomique du réseau

microvasculaire (Braverman et *al.*, 1990). La microcirculation cutanée peut être influencée par des facteurs externes tels que la chaleur, l'application locale de substances vasoactives, l'absorption de boissons ou drogues, aussi bien que par le tabagisme ou suite à des processus cognitifs (Freund et *al.*, 1984). Ces stimuli augmentent ou diminuent la perfusion microvasculaire en régulant la vasoconstriction ou la vasodilatation des vaisseaux.

La technique de fluxmétrie par laser Doppler permet d'observer le flux microvasculaire. Dans la partie « Methodologie » de ce mémoire, cette technique sera détaillée.



**Figure 13. Vue Schématique tridimensionnelle de la peau et des tissus sous-cutanés
(D'après François Poulain - Archives Larousse)**

VI L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DU CERVEAU

Le cerveau humain est constitué d'environ 100 milliards de neurones connectés par des connexions multiples. Le cortex est une couche, fortement repliée sur elle-même, de substance grise qui recouvre les deux hémisphères. Au sein du cortex, les neurones sont organisés en six couches parallèles et en colonnes corticales de quelques centaines de microns. Les 2 hémisphères du cerveau sont reliés au centre par un faisceau de fibres nerveuses par lesquelles transitent les échanges d'informations. L'hémisphère gauche commande la partie droite du corps. Il contrôle la parole, l'écriture, le calcul, et pense de façon logique et sérielle. C'est le cerveau rationnel. L'hémisphère droit a une perception du monde plus spatiale, globale et intuitive. Il reconnaît les formes et les visages, il pense de façon associative et holistique, et c'est aussi lui qui nous fait comprendre et apprécier l'art, la musique, ou la beauté de la nature. C'est le cerveau intuitif. La plupart des fonctions activent plusieurs zones du cerveau réparties dans les 2 hémisphères même si il y a souvent une dominante d'un côté ou de l'autre.

VI.1 Le neurone

Le neurone est l'unité fonctionnelle du système nerveux, il est responsable de l'émission, du traitement et de la propagation du message nerveux. Il assure des fonctions métaboliques dans le corps cellulaire ou péricarion, ses fonctions de réception et d'émission des signaux électriques par l'arbre somato-dendritique (extensions afférentes où sont collectées les informations arrivant au neurone) et par l'axone (extension efférente conduisant les influx nerveux générés vers d'autres cellules) respectivement (**Figure 14**).

Les échanges d'informations entre les cellules nerveuses sont réalisés au niveau des synapses. La synapse est l'unité structurale et fonctionnelle de connexions entre deux neurones. La membrane des neurones possède la propriété d'être excitable. À l'état de repos, il existe une différence de potentiel entre l'extérieur et l'intérieur d'environ -60 à -70mV due à une différence de concentration ionique.

La communication neuronale se fait par deux mécanismes : la transmission de l'influx nerveux le long des fibres nerveuses par le potentiel d'action et la transmission synaptique qui fait le lien entre deux neurones. Le potentiel d'action est une onde

biphasique (dépolarisation puis hyperpolarisation de la membrane) de quelques millisecondes, d'amplitude 1×10^{-13} mA, qui se propage le long de l'axone. Sur une portion d'axone étendue, cette onde est assimilée à un dipôle électrique orienté. Le potentiel d'action, une fois initié, a toujours la même amplitude et le même déroulement temporel. Tant que le seuil de dépolarisation n'est pas atteint, il n'y a aucune réponse, par contre, si ce seuil est atteint ou dépassé, la réponse est maximale d'emblée : c'est la loi du tout ou rien. La valeur informative du potentiel d'action n'est donc pas codée sur son amplitude mais sur sa fréquence : une dépolarisation plus importante (et supérieure au seuil) engendre une fréquence du potentiel d'action plus élevée.

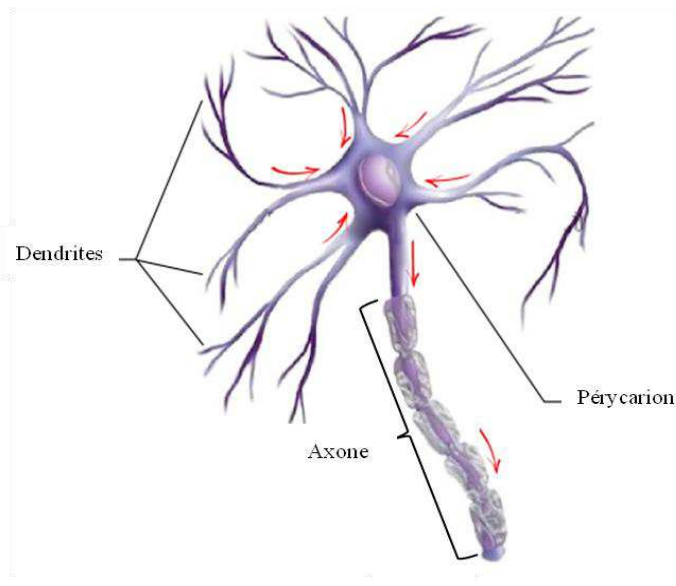


Figure 14. Le neurone : unité structurale du système nerveux. Il est composé d'un corps cellulaire, le péricaryon, et de deux types de fibres : les dendrites (fibres afférentes) et l'axone (fibre efférente).

La transmission synaptique est basée sur des principes chimiques qui permettent de faire passer l'influx électrique d'un neurone à l'autre. Un potentiel d'action qui atteint une synapse produit une libération de neurotransmetteurs à travers la fente synaptique qui sépare les deux neurones. Les ondes de dépolarisation supportées par des courants électrochimiques (les potentiels d'action), sont converties en codage par concentration de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ces molécules diffusent jusqu'à la membrane post-synaptique et modifient sa perméabilité aux ions. Les neurotransmetteurs se fixent sur des récepteurs de la membrane post-synaptique. On assiste alors à une réponse physiologique locale appelée potentiel post-synaptique : le

Potentiel Post-synaptique Excitateur (ou PPSE) diminue la différence de potentiel entre les deux côtés de la membrane plasmique, il dépolarise alors localement la membrane d'environ 25mV ; et le Potentiel Post-synaptique Inhibiteur (ou PPSI) augmente la différence de potentiel, il hyperpolarise la membrane.

VI.2 L'influx nerveux

L'influx nerveux circule à travers des réseaux formés par les neurones. Il se propage sous forme électrique à la surface de la membrane neuronale des dendrites jusqu'à l'extrémité de l'axone. Les neurones transmettent rapidement l'influx nerveux d'un bout à l'autre du corps humain. Pour accélérer la conduction nerveuse, les cellules gliales forment la gaine de myéline qui entoure les axones des neurones. La composition chimique de la myéline est très particulière, elle contient 70% de lipides (cholestérol, phospholipides et glycolipides) et 30% de protéines ; ce rapport est inversé dans la membrane des autres types cellulaires. Cette richesse en lipides exclut l'eau et les ions qui y sont dissous et fait de la myéline un bon isolant électrique. Cependant la gaine de myéline ne couvre pas entièrement l'axone et laisse de petites sections non couvertes. Ces sections sont appelées les nœuds de Ranvier et sont espacées de 0,2 à 2mm. Ils sont alors des zones de plus faible résistance où la dépolarisation peut se produire. La dépolarisation se propage d'un nœud de Ranvier (grâce aux courants locaux) jusqu'au nœud suivant. Lorsque le potentiel seuil est atteint, le potentiel d'action se régénère à ce nœud. Ce mécanisme qui permet une conduction rapide du potentiel d'action est appelé conduction saltatoire.

VI.3 Les activités de surface

L'activité électrique reflète à la fois l'activité intrinsèque des neurones dans le cortex cérébral et les informations qui lui sont adressées par les structures sous-corticales et les récepteurs sensoriels. Avant d'atteindre les électrodes, le signal électrique doit traverser plusieurs couches de tissu non neuronal (méninge, milieu liquide, os du crâne, peau). Les courants générés par une seule cellule ne sont pas mesurables sur le scalp ; par contre

l'activité d'un ensemble de cellules actives simultanément, dont le nombre est généralement estimé entre 10^7 et 10^9 , peut être enregistrée (Nunez, 1981). Ainsi le signal n'est observable en EEG que si de nombreux signaux ont lieu simultanément. Néanmoins, les électrodes reçoivent l'activité de milliers de neurones. Ce n'est que lorsque l'entrée à une région est synchronisée avec l'activité électrique qui se produit en même temps qu'on commence à distinguer des ondes périodiques mesurables dans l'EEG. Les oscillations des signaux EEG reflètent donc une synchronisation oscillatoire sous-jacente. En conséquence, l'amplitude du signal EEG dépend fortement du degré de synchronisation de l'activité des neurones. Les signaux rythmiques de l'EEG sont souvent décrits en termes d'amplitude relative pour montrer le degré de synchronisation ou de désynchronisation cérébrale sous-jacente. Elle dépend aussi de l'épaisseur et de la conductivité des tissus traversés par le signal.

VI.3.1 Activité rythmique

Cinq rythmes périodiques principaux ont été enregistrés dans l'EEG ; ce sont les bandes gamma, alpha, bêta, delta et thêta. Ces rythmes sont classés selon leur bande de fréquence (Hz). Les amplitudes enregistrées par des électrodes posées sur le scalp sont dans la gamme des microvolts (μV ou $1/1.000.000$ de Volt). Les cinq rythmes de base ont été associés à différents états.

Ondes gamma : Les ondes gamma sont à une fréquence centrée autour de 40Hz. Elles sont caractéristiques du liage perceptif et de l'intégration corticale chez l'homme.

Ondes bêta : Les ondes bêta sont rapides, de fréquence entre 13 Hz et 25 Hz, elles indiquent une activation globale du cortex. Elles sont observées souvent à moins de 10 μV (**Figure 15**). Les rythmes bêta se produisent chez les personnes qui sont vigilantes et attentives aux stimuli externes ou exercent un effort mental spécifique, ou paradoxalement, les rythmes bêta se produisent également pendant le sommeil paradoxal lors des mouvements oculaires rapides REM (*Rapid Eye Movement* REM). Ainsi, les bandes bêta représentent la stimulation du cortex à un état supérieur de vigilance ou de tension. Également, il peut être associé à un «souvenir» ou à la récupération de souvenirs.

Ondes alpha : En général, le rythme alpha est le type d'onde EEG dominant chez un

adulte qui est éveillé mais détendu, les yeux fermés. Les ondes alpha ont une fréquence de 8 à 12 Hz et sont observées sur un tracé de veille. Chaque région du cerveau a un rythme alpha caractéristique mais les ondes alpha avec une plus grande amplitude se retrouvent principalement dans les régions occipito-pariétales. Elles ont une amplitude de 10 à 100 μV . Les ondes alpha disparaissent lorsque l'attention est concentrée sur une activité précise. Elles sont induites lors de la fermeture des yeux chez un sujet relaxé. L'ouverture des yeux bloque les ondes alpha : c'est la réaction d'arrêt de Berger. Il a été montré que ce rythme est généré par interaction entre les populations neuronales corticales et certains noyaux thalamiques (Lopes da Silva, 1991). Le rythme mu (μ) ou rythme en arceaux, est une particularité du rythme alpha. Les ondes de type μ sont retrouvées dans les basses fréquences de l'alpha et sont observées principalement dans les zones centrales lors de l'exécution d'un mouvement. Elles sont considérées comme étant caractéristiques du rythme alpha moteur.

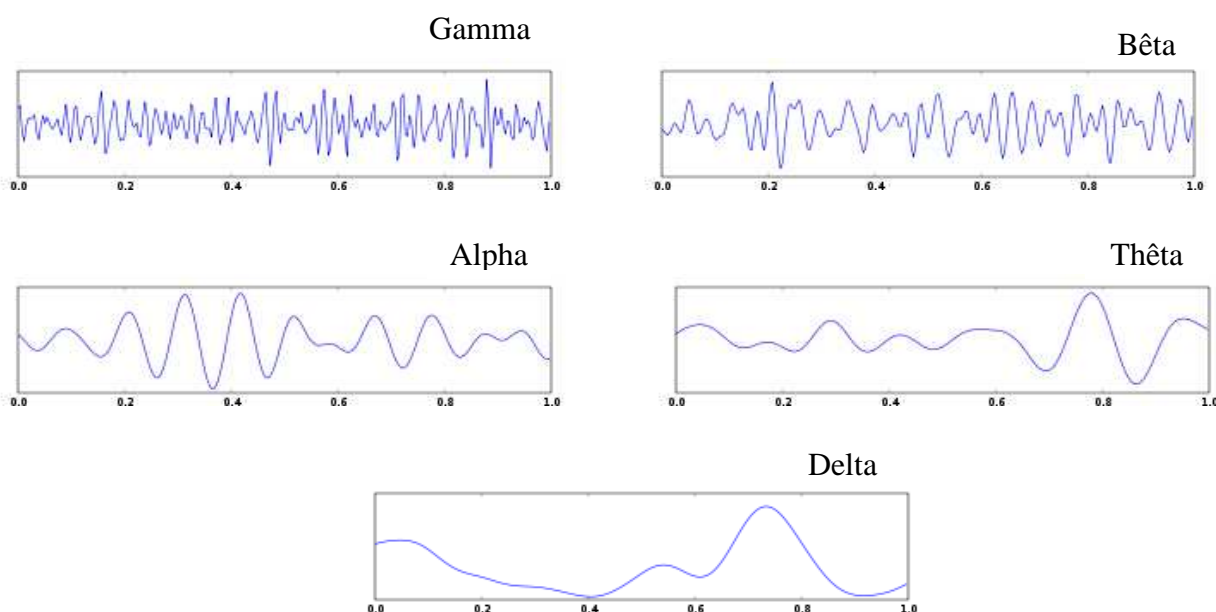


Figure 15. Les rythmes corticaux représentés pendant une seconde : Gamma, Bêta, Alpha, Thêta et Delta

Ondes thêta : Les ondes thêta ont une fréquence de 4 à 7Hz. Elles se rencontrent surtout dans les régions temporales dans quelques fonctions cognitives et lors de l'endormissement (Sasaki et *al.*, 1996). Elles ont une amplitude de 10 à 50 μV (**Figure 15**). Elles se forment suite à l'interaction entre les populations du cortex et de l'hippocampe (Miller, 1991).

Ondes delta : Les ondes delta ont une fréquence inférieure à 4Hz. Elles sont caractéristiques du sommeil profond. Bien que les bandes de fréquence delta et thêta soient généralement proéminentes pendant le sommeil, dans certains cas, les rythmes delta et thêta sont enregistrés chez des personnes éveillées. Par exemple, les ondes thêta se produiront sur de courts intervalles pendant les réactions émotionnelles à des événements ou à des situations frustrantes. De même, les ondes delta peuvent augmenter pendant des activités mentales difficiles nécessitant de la concentration. En général, la fréquence et l'amplitude du delta et thêta sont très variables entre et même au sein des individus.

VI.3.1.1 La bande de fréquence alpha

Dans notre travail, nous nous sommes particulièrement intéressés aux bandes alpha vu que des effets des ondes RF de la téléphonie mobile ont été rapportés sur ces bandes. Dans cette partie nous allons détailler les modes fonctionnels que reflètent ces ondes.

La bande alpha constitue la bande de fréquence dominante du cerveau humain, elle se manifeste par un pic dans l'analyse spectrale (Klimesch et *al.*, 1998). Les bandes alpha sont connues depuis la découverte de l'EEG par Berger (Berger, 1929).

Les fonctions cognitives et motrices dépendent du fonctionnement de populations de neurones organisés en réseaux. L'activation de ces groupes de neurones pourra être détectée par des modifications dans les signaux de l'EEG en cours d'enregistrement. La fréquence de l'activité rythmique spontanée peut alors refléter à la fois les propriétés membranaires intrinsèques des neurones isolés ainsi que l'organisation et l'interconnectivité des réseaux auxquels ils appartiennent (Lopes da Silva, 1991). Un tel réseau peut être constitué de populations de neurones appartenant à une région bien déterminée reliés entre eux par des boucles rétroactives intra-corticales, mais peut être aussi réparti sur différentes parties du cerveau, comprenant un grand nombre de neurones, par exemple les réseaux corticaux contrôlés par les boucles rétroactives thalamo-corticales.

L'activité cohérente dans les grandes populations neuronales résulte probablement des oscillations de basse fréquence et de grande amplitude, les rythmes de la bande alpha. Alors que la synchronie dans les populations neuronales locales plus restreintes peut être considérée comme la source des bandes bêta ou gamma par exemple (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999). Notamment, il est fortement probable

que dans la génération et le contrôle des rythmes de la bande alpha, à la fois, les boucles thalamo-corticales ainsi que les boucles cortico-corticales jouent un rôle important. Alors, l'activité alpha se manifeste à la fois dans le cortex et le thalamus, alors que l'activité bêta, par exemple, apparaît uniquement dans le cortex (Lopes da Silva, 1991).

Par conséquent, la signification fonctionnelle de l'activité oscillatoire alpha peut être en relation étroite avec les réseaux neuronaux sous-jacents. L'hypothèse générale est que la dynamique d'un tel réseau visualisant par exemple différents états de synchronie des cellules dus à des stimulations externes ou internes, est exprimée dans au moins deux tracés rythmiques caractéristiques de l'EEG :

- (i) L'atténuation de l'amplitude ou la diminution de la puissance décrites par la désynchronisation liée à l'événement (DLE ou de l'anglais *event-related desynchronization* ERD)
- (ii) L'augmentation de l'amplitude ou l'augmentation de la puissance des bandes de fréquence décrites par la synchronisation liée à l'événement (SLE ou de l'anglais *event-related synchronisation* ERS), (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999).

La DLE de la bande alpha également appelée 'blocage alpha', signifie que suite à certains événements, la synchronie (corrélation) entre les neurones sous-jacents diminue. En revanche, les enregistrements EEG qui montrent une SLE de la bande alpha, révèlent que les réseaux neuronaux sous-jacents présentent une activité cohérente.

Plusieurs preuves indiquent que la DLE du rythme de la bande alpha peut être corrélée à l'activation des zones corticales, comme il a été rapporté dans les processus cognitifs sensoriels, et moteurs (Klimesch, 1997 ; Bastiaansen et *al.*, 2001 ; Neuper et Pfurtscheller, 1994 ; Pfurtscheller et *al.*, 1999).

Dans les tâches cognitives, l'amplitude de la DLE semble refléter des processus énergétiques tels que l'attribution à des processus d'attention, d'excitation et d'effort (Boiten et *al.*, 1992 ; Klimesch et *al.*, 1992, 1998 ; Dujardin et *al.*, 1993). L'observation commune est que les tâches de cognition exigeantes sont associées à une plus grande DLE contrairement aux tâches simples, qui nécessitent moins d'attention pour être effectuées. Cette interprétation est soutenue par des études qui ont montré que les différences inter-individuelles dans l'intelligence humaine sont reflétées dans

l'amplitude et la répartition spatiale de la DLE dans les tâches cognitives exigeantes (Neubauer et *al.*, 1995). De plus, une relation entre la puissance de la bande alpha et la performance de la mémoire a été rapportée (Vogt et *al.*, 1998). Les auteurs ont observé que les personnes ayant une bonne performance avaient des puissances alpha supérieures à ceux ayant des performances moindres.

En revanche, plusieurs études interprètent la modulation de la bande alpha dans les paradigmes d'attention sélective parce que la puissance de la bande alpha n'augmente pas dans les zones de traitement des informations, alors qu'au retour au niveau basal, les zones de traitement de l'information montrent une augmentation dans la puissance de la bande alpha. L'activité oscillatoire de la bande alpha a été alors considérée comme étant un mécanisme potentiel de suppression de l'attention. Lorsqu'un sujet se concentre sur une modalité particulière, l'activité EEG dans l'alpha diminue spécifiquement dans la région correspondante du cerveau. Ceci a été démontré pour la première fois par Berger (1929) sur l'activité alpha de la région pariéto-occipital, mais aussi, plus tard, pour la bande alpha centrale (bande mu) et la bande bêta (Chatrian et *al.*, 1959 ; Jasper et Penfield, 1949). En outre le rythme alpha occipital et le rythme mu central, sont à la fois interprétés comme les rythmes 'ralentis' du cortex visuel et sensori-moteur, respectivement (Kuhlman, 1978).

D'après Pfurtscheller, l'activité alpha représente un état "ralenti" de l'activité corticale, alors que l'absence relative d'alpha reflète l'activité corticale (Pfurtscheller, 1992). Cependant, lorsque les repères visuels sont utilisés en tant que début du stimulus visuel, des réductions de l'amplitude des oscillations de l'alpha ont été observées (Mulholland, 1965 ; Pfurtscheller et Aranibar, 1977).

Plusieurs revues et plusieurs travaux expérimentaux ont rapporté que la bande alpha se désynchronise avec l'exigence croissante des tâches, (Pfurtscheller 1992 ; Klimesch 1996, 1997 ; Gevins et *al.*, 1997, 1998 ; Lopes da Silva, 1991 ; Marciani et *al.*, 1994 ; Rugg and Dickens 1982 ; Ramos et *al.*, 1993) et que les rythmes alpha au repos reflètent la désactivation corticale et la préparation au traitement de l'information lors d'un état mental détendu (Klimesch et *al.*, 2003 ; Klimesch, 1999). Ceci semble associé à des modestes apports cholinergiques et sérotoninergiques sous-corticaux excitant le cortex (Dringenberg, 2000 ; Ricceri et *al.*, 2004).

Cependant, des données plus récentes suggèrent que les demandes de la mémoire

sémantique et attentionnelle sont de puissants facteurs qui conduisent à une suppression sélective de l'alpha et que les effets bien décrits de stimulation visuelle (par exemple, les yeux ouverts ou fermés) ne représentent qu'une catégorie spéciale des demandes de la tâche sensori-sémantique (Klimesch et *al.*, 1992, 1994, 1996, 1997 a, b, c).

Bien que plusieurs études aient rapporté un accroissement de l'activité alpha durant les états de relaxation, d'autres ont constaté une diminution de ces mêmes ondes (Jacobs et Lubar, 1989 ; Stigsby et *al.*, 1981).

En résumé, les rythmes alpha au repos reflètent la désactivation corticale et la préparation au traitement de l'information lors d'un état mental détendu (Klimesch et *al.*, 2003 ; Klimesch, 1999). D'autre part, la réduction de la puissance des rythmes alpha a été liée à la vitesse de traitement de l'information, à l'attention globale du sujet, et aux performances cognitives (Neubauer et Freudenthaler, 1995 ; Klimesch, 1997, 1999 ; Klimesch et *al.*, 1998, 2003 ; Vogt et *al.*, 1998 ; Krause et *al.*, 2000 a, b).

VII EFFETS SPÉCIFIQUES DES RADIOFRÉQUENCES

Une revue des effets des radiofréquences sur la physiologie humaine a été publiée (Ghosn et *al.*, 2013).

VII.1 Effets sur la vascularisation cérébrale

Les études évoquant les effets d'une exposition aiguë des radiofréquences sur la vascularisation cérébrale chez l'homme ne sont pas nombreuses. Elles portent principalement sur le flux sanguin cérébral mesuré généralement par tomographie par émission de positrons ou par spectroscopie proche infrarouge.

En 2002, Huber et *al.* (Huber et *al.*, 2002) ont observé une augmentation significative de 5 à 7 % du flux sanguin cérébral régional dans le cortex préfrontal dorsolatéral de l'hémisphère gauche du cerveau après 30 min d'exposition à un téléphone GSM. La technique utilisée pour mesurer le flux sanguin cérébral était la tomographie par émission de positons (TEP) de l'oxygène (en anglais PET ou PET scan pour positron emission tomography). Les mesures ont été réalisées 10 min après l'exposition. Les volontaires étaient des hommes adultes sains d'âge compris entre 20 et 25 ans et l'exposition consistait en un signal de type GSM émis par un téléphone mobile dont le DAS égal à 1 W/kg.

En 2005, ce même groupe a confirmé cet effet avec une exposition aux RF modulées par impulsions pendant 45 min, mais pas avec une émission continue comme le signal des antennes relais, avec un DAS de 1 W/kg en pic d'émission (Huber et *al.*, 2005).

A leur tour, Haarala et *al.* (Haarala et *al.*, 2003 a) ont trouvé une diminution bilatérale du flux sanguin cérébral régional dans le cortex auditif par PET chez des adultes sains (21-35 ans) suite à une exposition de 45 min par un téléphone GSM à 902 MHz ayant un DAS de 1,2 W/kg approximativement. Cette diminution n'était pas observée dans la zone d'exposition RF maximale. Les mesures par PET ont été effectuées pendant l'exposition. De plus, il a été rapporté que des possibles signaux auditifs ont eu lieu pendant l'exposition.

Alors que le premier groupe (Huber et *al.*, 2002, 2005) a trouvé une augmentation après l'exposition, le deuxième (Haarala et *al.*, 2003 a) a trouvé une diminution pendant l'exposition.

Utilisant toujours la même technique PET, Aalto et *al.* (Aalto et *al.*, 2006) ont amélioré le protocole de Haarala et *al.* (Haarala et *al.*, 2003 a) en éliminant les possibles artefacts acoustiques. Les mesures ont été réalisées pendant l'exposition au même type de signal RF que celui utilisé dans l'étude précédente, ils ont également observé une diminution du flux sanguin cérébral régional près de l'antenne et une augmentation dans d'autres régions variées plus profondes dans le cerveau.

Récemment, Kwon et Hämäläinen (Kwon et Hämäläinen, 2011) ont élaboré une revue dans laquelle ils concluent que les résultats des mesures hémodynamiques de réponse cérébrale sont prometteurs, mais encore peu nombreux et non concluants.

Cependant, même si ces résultats sont non convergents, ils ne sont pas non plus contradictoires : ils indiquent une diminution du débit pendant l'exposition dans le cortex auditif à proximité des antennes émettrices et une augmentation plus tardive dans d'autres régions du cerveau plus éloignées, qui pourrait être une réponse physiologique à une diminution antérieure dans d'autres régions du cerveau.

Etant considéré comme un marqueur de l'activité cérébrale, le métabolisme du glucose a été mesuré par Volkow et *al.* (Volkow et *al.*, 2011) par PET. Ils ont rapporté une augmentation du métabolisme du glucose cérébral local (cortex orbitofrontal droit et partie inférieure du gyrus temporal supérieur droit) après 50 min d'exposition à un téléphone portable en mode réception. Ce résultat va dans le sens de ceux de Huber et *al.* (Huber et *al.*, 2002). Cependant, l'étude ne mentionne pas un contrôle de la température du téléphone allumé par rapport à celle du téléphone éteint. Il n'est alors pas évident de savoir si l'effet est réellement dû à l'émission RF ou à une réaction intracrânienne indirecte due à l'échauffement de la partie de la tête par l'électronique du téléphone portable.

Thuróczy et *al.* (Thuróczy et *al.*, 1999) ont mesuré le flux sanguin cérébral par Rhéo Encéphalographie (REG) d'impédance des ondes pulsées qui reflète le flux sanguin dans les tissus irrigués par les carotides internes. Les mesures ont été réalisées avant, pendant et après l'exposition au téléphone portable. Une légère diminution non

significative a été observée dans l'impédance de l'onde pulsée du REG pendant l'exposition.

En 2009, Mizuno et *al.* (Mizuno et *al.*, 2009) ont examiné pour la première fois les effets d'une exposition de type 3G Wide band Code Division Multiple Access (W-CDMA) sur le flux sanguin cérébral régional par PET. Les résultats obtenus avant, pendant et après 30 min d'exposition ne révèlent aucune différence entre l'exposition réelle et l'exposition fictive.

Kwon et *al.* (Kwon et *al.*, 2012) ont observé une légère augmentation dans la température à l'intérieur du canal auditif mais n'ont observé aucun effet sur l'hémodynamique du cerveau mesurée par PET suite à une exposition à un signal GSM 902,4 MHz.

Une autre technique, la spectroscopie proche infrarouge (en anglais NIRS, pour Near infrared spectroscopy) a été utilisée pour évaluer le débit sanguin cérébral en présence des RF. En comparaison avec la PET, la NIRS fournit une résolution temporelle beaucoup plus élevée avec une grande sensibilité et ne nécessite pas l'utilisation de traceurs radioactifs comme dans la technique PET. Wolf et *al.* (Wolf et *al.*, 2006) et Curcio et *al.* (Curcio et *al.*, 2009) ont observé une légère influence sur l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine.

Wolf et *al.* (Wolf et *al.*, 2006) ont observé pendant l'exposition de 20 min à un signal de type GSM 900 MHz une réponse à court terme sur la concentration de l'oxyhémoglobine et de la désoxyhémoglobine, qui correspond à une diminution du volume et du débit sanguin cérébral. Toutefois, ces variations sont moindres que les changements physiologiques normaux.

Curcio et *al.* (Curcio et *al.*, 2009) montrent une influence de 40 min d'exposition à un signal GSM 900 MHz sur le cortex frontal. Une augmentation linéaire de la concentration en désoxyhémoglobine en fonction du temps à partir de 10 min d'exposition a été décrite. Cet effet n'a pas cessé lorsque l'exposition s'est achevée et il a persisté durant la période de 10 min suivant l'exposition.

Toujours par la même technique NIRS, Lindholm et *al.* (Lindholm et *al.*, 2011) ont récemment réalisé une étude sur des adolescents de 14-15 ans pour évaluer de possibles effets thermiques et des changements potentiels du flux sanguin local dans la tête par l'exposition de 15 min à un signal GSM. Contrairement à Wolf et *al.* et Curcio et

al., Lindholm et *al.* n'ont pas rapporté de changements significatifs ni dans le débit sanguin cérébral local ni dans la température du conduit auditif.

D'après la littérature disponible à ce jour, l'exposition aux RF du téléphone portable peut induire ou pas une augmentation ou une diminution du flux sanguin cérébral régional, selon la technique utilisée, la durée de l'exposition et le moment ou la zone d'enregistrement. De telles modifications pourraient refléter ou produire des modifications localisées de l'activité neurale. Pour cela, nous avons voulu montrer dans notre première étude si ces modifications seront détectées ou pas par une technique non invasive et potentiellement non interférente le doppler transcrânien et si la présence ou l'absence d'un tel effet pourrait être en corrélation avec un effet sur l'activité électrique du cerveau, d'où notre deuxième étude.

VII.2 Effets sur la fréquence cardiaque, la variabilité de la fréquence cardiaque et la pression artérielle

Comme la fréquence cardiaque est modulée par le système nerveux autonome, les études sur la fréquence cardiaque et sa variabilité peuvent être utilisées pour évaluer l'effet neurologique des téléphones portables chez l'Homme. Quelques études ont porté sur la mesure de la fréquence cardiaque (FC), de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) et la pression artérielle (Pa) en présence d'une source de CEM chez des volontaires sains ou hypersensibles.

Ahamed et *al.* (Ahamed et *al.*, 2008) ont testé l'impact des CEM d'un téléphone portable GSM sur la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) chez 14 volontaires sains de sexe masculin. Les résultats indiquent des fluctuations non significatives de la VFC selon la position du téléphone. Par suite, une augmentation a été observée lorsque le téléphone était maintenu près de la poitrine et une diminution lorsqu'il était posé près de la tête.

Tahvanainen et *al.* (Tahvanainen et *al.*, 2004) ont réalisé une étude sur les effets des téléphones cellulaires à 900 MHz (2 W) et 1800 MHz (1 W) chez 32 sujets sains. Ils ont mesuré la Pa et la FC pendant et après 35 min d'exposition aux RF. Ils ont observé que la pression artérielle et la fréquence cardiaque n'ont pas beaucoup changé pendant

ou après l'exposition au signal 900 ou 1800 MHz en comparaison avec l'exposition fictive.

Atlasz et *al.* (Atlasz et *al.*, 2006) ont étudié la FC et la VFC en présence de CEM émis par les téléphones mobiles standards GSM chez 35 sujets mâles et femelles sains. Ils n'ont observé aucune différence significative dans les valeurs de la FC et de la VFC entre le groupe des exposés et le groupe contrôle.

Parazzini et *al.* (Parazzini et *al.*, 2007) ont testé l'effet de l'exposition à un signal GSM 900 MHz (2 W) sur le mécanisme de régulation cardiaque dans les différents états du système nerveux autonome chez 26 jeunes volontaires sains. L'analyse des données montrent qu'il n'y avait pas d'effet statistiquement significatif causé par l'exposition aux CEM sur tous les paramètres de la VFC.

L'étude d'Andrzejak et *al.* (Andrzejak et *al.*, 2008) avait comme but d'évaluer l'influence de l'appel avec un téléphone mobile sur la VFC chez 32 jeunes volontaires sains. Les VFC, l'électrocardiogramme (ECG) et l'échocardiographie ont été mesurés au repos le matin en position assise, durant les 20 min : avant l'appel téléphonique, lors de l'appel téléphonique, et après l'appel téléphonique. Ils ont trouvé que la tonalité du système parasympathique mesurée indirectement par la VFC a augmenté, tandis que le tonus sympathique a été réduit au cours de l'appel téléphonique. Ils ont conclu que des changements dans la VFC pendant l'appel téléphonique pourraient être affectés par les CEM, mais l'influence du fait de parler ne peut pas être exclue.

Tamer et *al.* (Tamer et *al.*, 2009) ont évalué l'effet de la téléphonie mobile sur l'activité électrique du cœur en mesurant la VFC et la pression artérielle. Sur 24 volontaires sains, ils n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative ni sur l'hémodynamique (FC et Pa), ni sur les paramètres de l'activité électrique (VFC) durant l'exposition au téléphone portable lorsqu'il a été placé sur la poitrine à proximité immédiate du cœur.

Sur les sujets hypersensibles, Hietanen et *al.* (Hietanen et *al.*, 2002) ont testé si les personnes hypersensibles arrivent à percevoir des symptômes subjectifs lors d'une exposition aux radiofréquences des téléphones mobiles sur 20 volontaires femmes et hommes qui se sont déclarées comme étant sensibles aux sources d'exposition RF, notamment les téléphones mobiles. Dans leur étude, ils ont exposé les volontaires à un téléphone analogique NMT (900 MHz) et deux téléphones GSM numériques (900 et

1800 MHz). Toutefois, le nombre de symptômes rapportés était plus élevé lors d'une exposition fictive que pendant l'exposition réelle et aucune des personnes testées n'a pu distinguer l'exposition aux radiofréquences de l'exposition fictive. En plus, la Pa, la FC et la fréquence de la respiration des sujets ont été enregistrés toutes les 5 min. Aucun changement significatif n'a été observé dans les paramètres mesurés en présence des différents types d'exposition.

Wilén et *al.* (Wilén et *al.*, 2006) n'ont pu détecter aucune différence significative dans la FC et la VFC, liée aux conditions d'exposition aux RF chez 20 sujets hypersensibles présentant des symptômes liés à l'utilisation du téléphone mobile.

De plus, aucune preuve n'a été apportée par l'étude d'Oftedal et *al.* (Oftedal et *al.*, 2007) en faveur d'effet positif sur les variables physiologiques : la FC et la Pa, chez des individus qui attribuent des symptômes à l'utilisation des téléphones portables.

Nam et *al.* (Nam et *al.*, 2009) ont rapporté encore une fois que l'exposition aux RF n'a pas eu d'effet sur les paramètres physiologiques mesurés : la FC, la VFC et le rythme respiratoire chez des sujets déclarés hypersensibles envers les ondes électromagnétiques.

En résumé, que ce soit sur les sujets sains ou les sujets hypersensibles, les études réalisées sur la fréquence cardiaque, la variabilité de la fréquence cardiaque et la pression artérielle n'ont pas clairement rapporté d'effet des ondes RF sur la physiologie du cœur ou du système nerveux autonome qui innerve ce dernier. Ainsi, les CEM des téléphones portables semblent ne pas affecter le cœur et sa régulation nerveuse.

VII.3 Effets sur le système nerveux central

VII.3.1 Effets sur l'EEG de l'éveil

Dès 1978, Bise (Bise, 1978) observe des perturbations temporaires dans l'électroencéphalogramme (EEG) et le comportement chez 10 volontaires hommes lors d'une exposition aux RF. La densité de puissance de l'exposition utilisée était inférieure à 10^{-12} W/cm² et à des fréquences entre 0,1 et 960 MHz. Cette étude n'a pas pu être

répliquée et semble difficile à exploiter car le niveau d'exposition choisi est très inférieur au bruit environnemental (Tell et Mantiply, 1980).

En 1995, Reiser et *al.* (Reiser et *al.*, 1995) et von Klitzing et *al.* (von Klitzing et *al.*, 1995) ont rapporté des effets des téléphones portables sur l'EEG. Ces études utilisent les mêmes fréquences d'exposition (un signal de 900 MHz pulsé à 217 Hz). Reiser et *al.* ont observé une augmentation de la puissance EEG dans les bandes de fréquences alpha 2, bêta 1 et bêta 2 dans la région occipitale, 15 min après l'exposition, von Klitzing et *al.* ont eux observé une augmentation immédiate de la bande alpha pendant l'exposition. D'autres chercheurs ont fait valoir que de tels changements pouvaient être provoqués par une modification du niveau d'attention.

Plus tard, Röschke et Mann (Röschke et Mann, 1997) n'ont révélé aucun changement chez des volontaires hommes exposés à des fréquences de 900 MHz pulsées à 217 Hz sur la densité spectrale de l'EEG d'éveil.

Quant à Hietanen et *al.* (Hietanen et *al.*, 2000), ils ont testé 5 types de téléphones différents opérant à des fréquences soit 900 soit 1800 MHz sur 19 volontaires hommes et femmes. La durée de l'exposition réelle était de 20 min. Seule une modification significative de l'énergie dans la bande delta pour un téléphone a été observée. L'auteur interprète ce résultat comme un risque statistique et non pas comme un effet des ondes électromagnétiques.

En 2000, Huber et *al.* (Huber et *al.*, 2000) ont observé une diminution de la puissance de l'EEG de repos dans la gamme de fréquence comprise entre 10,5 et 11 Hz après l'exposition à un signal GSM 900 MHz avec un DAS de 1 W/kg immédiatement avant l'endormissement chez des volontaires mâles sains pendant 30 min d'exposition.

En 2002 Huber et *al.* (Huber et *al.*, 2002) ont étudié l'effet du signal GSM 900 MHz modulé par impulsions et l'effet du signal 900 MHz continu sur l'EEG pendant l'éveil. Le côté gauche de la tête de chaque volontaire a été exposé à ces deux types de signaux pendant 30 min avant l'endormissement, sur trois soirées distinctes, à des intervalles hebdomadaires. Ils ont observé une augmentation dans la puissance de la bande alpha avant le début du sommeil par une exposition au signal modulé par impulsions, mais pas au signal d'onde continu.

Quant à Croft et *al.* (Croft et *al.*, 2002), ils ont constaté une diminution de l'activité dans l'hémisphère droit, dans la bande de fréquences de 1 à 4 Hz, et une augmentation

tributaire de la durée d'exposition dans la bande des fréquences 8–12 Hz, dans les zones postérieures à la ligne médiane. Dans cette étude, la durée d'exposition était de 20 min de type GSM 900 MHz émis par un téléphone mobile maintenu en position radiale à 5 cm du cuir chevelu, entre Oz et Pz, à l'aide d'un support métallique externe. On note que cette disposition n'est pas représentative de l'utilisation normale du téléphone portable.

Utilisant un EEG téléométrique, Kramarenko et Tan (Kramarenko et Tan, 2003) ont mis en évidence, l'apparition d'une onde de type (2,5 - 6,0 Hz) dans les zones frontales et temporales contralatérales, qui durait une seconde et se répétait toutes les 15 à 20 s, après exposition à un signal téléphonique GSM 900 MHz en état de veille. La présence d'activité delta est normalement pathologique chez l'homme sain, cependant l'absence de cartographie et le fait que le signal EEG soit transmis par télémetrie utilisant des ondes radio rendent ces résultats difficilement interprétables.

En 2003, D'Costa et *al.* (D'Costa et *al.*, 2003) ont observé l'effet d'une exposition à intervalles randomisés de 5 min par un signal GSM émis par un téléphone positionné derrière la tête sur 10 sujets éveillés. Les résultats montrent des modifications dans la bande alpha et beta dans le mode pleine puissance. Cependant l'absence de dosimétrie et la position du téléphone rendent ces résultats inappropriés.

Hinrikus et *al.* (Hinrikus et *al.*, 2004) ont évalué l'effet d'une exposition à un signal de type micro-ondes 450 MHz de fréquence modulé à 7Hz. La densité de la puissance sur le cuir chevelu était 0,16 mW/cm². Ils ont noté des changements dans le rythme alpha de certains sujets, sans pour autant avoir des changements statistiquement significatifs entre l'exposition réelle et l'exposition fictive.

Vecchio et *al.* (Vecchio et *al.*, 2007) ont mesuré la puissance spectrale de l'EEG chez des volontaires mâles sains, qui ont été exposés au signal d'un téléphone GSM situé sur le côté gauche de la tête, contrebalancé par un téléphone non opérationnel sur le côté droit. L'exposition a modifié la connectivité entre les deux hémisphères du cerveau dans certaines parties de la bande alpha. La connectivité a diminué dans les zones frontales du cerveau, tandis qu'elle a augmenté dans les régions temporales. En 2010, ce groupe a comparé la cohérence inter-hémisphérique de l'EEG chez les sujets âgés avec les sujets jeunes et ont montré que les sujets âgés ont eu une augmentation statistiquement significative de la cohérence inter-hémisphérique dans les rythmes

alpha dans les régions frontales et temporales pendant l'exposition à un signal de type GSM par rapport aux sujets jeunes (Vecchio et *al.*, 2010).

Selon Cook et *al.* (Cook et *al.*, 2004), l'activité des bandes alpha était significativement plus élevée dans la région occipitale après 15 min de réelle exposition de 20 volontaires moitié mâles et moitié femelles à des champs électromagnétiques pulsés par rapport à l'exposition fictive.

De même, Hinrikus et *al.* (Hinrikus et *al.*, 2008) ont trouvé une augmentation dans la puissance des bandes alpha et bêta pendant la moitié de la première minute de chaque exposition à un signal RF de 450 MHz, avec modulation d'impulsion à 14 et 21 Hz. Or, La variabilité entre les sujets était élevée et les moyennes rapportées ont été fortement influencées par les valeurs de quelques sujets.

Curcio et *al.* (Curcio et *al.*, 2005) ont enregistré l'EEG chez la moitié de 20 sujets sains après la fin de l'exposition et durant les 7 dernières minutes d'exposition chez l'autre moitié. L'exposition consistait en un signal typique de téléphone portable à 902,4 MHz de fréquence modulée à 217 Hz. Les résultats révèlent une légère augmentation dans les fréquences 9 et 10 Hz de la bande alpha.

Maby et *al.* (Maby et *al.*, 2006) ont évalué l'effet d'une exposition GSM sur l'EEG de sujets sains et épileptiques. Pour les sujets sains, ils ont trouvé une diminution de l'énergie spectrale de l'EEG sur toutes les bandes de fréquence étudiées entre 0 et 40 Hz. Précisément, la diminution a été observée sur les électrodes occipitales pour la bande alpha. Pour les patients épileptiques, il a été observé une augmentation de la densité spectrale de puissance du signal EEG. Les auteurs ont indiqué que de tels effets biologiques ne sont pas suffisants pour émettre une hypothèse électro-physiologique sur le mécanisme de l'effet.

En 2007, Regel et *al.* (Regel et *al.*, 2007 a) ont testé l'effet de 30 min d'exposition aux RF modulées par impulsions ou continues à 900 MHz de fréquence avec un DAS de 1 W/kg sur 24 sujets mâles sains. Ils ont observé une augmentation dans les bandes 10,5 - 11 Hz 30 min après l'exposition, mais n'ont observé aucun changement durant ou après l'exposition aux ondes continues.

Perentos et *al.* (Perentos et *al.*, 2007) ont utilisé une antenne dipôle comme source d'exposition GSM. Contrairement aux études qui ont rapporté des effets par une exposition atypique de celle du téléphone GSM normal, Perentos et *al.* n'ont observé

aucune modification de la puissance alpha sur 12 sujets, par 15 min d'exposition aux RF modulés ou non. Les auteurs ont rapporté cet échec dans la reproduction des effets antérieurs au fait d'avoir utilisé une exposition plus représentative et par suite plus faible que celles utilisées dans les autres études.

De même, Kleinlogel et *al.* (Kleinlogel et *al.*, 2008 a) n'ont trouvé aucun changement significatif dans l'EEG de 15 sujets sains par rapport à une exposition fictive, par exposition ni à un signal pulsé GSM 900 MHz (DAS 1 W/kg), ni au signal 3G UMTS (DAS 0,1 et 1 W/kg) .

Croft et *al.* (Croft et *al.*, 2008) ont réalisé une étude avec un grand nombre de volontaires adultes (n = 120) exposés à un téléphone GSM 875 MHz. Ils ont enregistré l'EEG dans les premières et dernières dix minutes des 30 min d'exposition. Ils ont observé une augmentation globale de la puissance des bandes alpha lors de l'exposition en comparaison avec les sessions contrôles d'exposition fictive. Cet effet a été supérieur du côté homolatéral par rapport au côté controlatéral au niveau des régions postérieures. Ils n'ont pas rapporté de changement dans l'activité des bandes alpha après l'arrêt de l'exposition.

Plus récemment, Croft et *al.* (Croft et *al.*, 2010) ont évalué l'effet d'une exposition de type 2G sur des adolescents, des jeunes adultes et des personnes âgées. Ils ont trouvé une augmentation dans la puissance de la bande alpha chez les jeunes adultes. Aucun effet n'a été observé sur les adolescents ou les personnes âgées. D'autre part, aucun effet de l'exposition 3G n'a été trouvé dans les trois groupes d'âges différents.

Dernièrement, Trunk et *al.* (Trunk et *al.*, 2013) n'ont trouvé aucun effet mesurable de 30 min d'exposition à un mobile 3G sur la puissance spectrale de l'EEG dans chacune des bandes de fréquence étudiées (delta, thêta, alpha, et bêta). De plus, ils n'ont trouvé aucun effet significatif de l'exposition sur l'amplitude et la latence d'aucun des composants des potentiels évoqués (PE) enregistrés (en anglais *Event related potentials* ERPs) et des procédés de détection automatique de la déviance reflétés par la négativité de discordance (en anglais *mismatch negativity* MMN).

En résumé, les études sur les effets des ondes RF de la téléphonie mobile sur l'EEG d'éveil paraissent trop fluctuantes et non concluantes. Cependant, plusieurs études montrent principalement un effet de l'exposition GSM majoritairement en augmentant

ou aussi en diminuant la puissance spectrale des bandes alpha du spectre EEG. Dans plusieurs études, les informations sur la maîtrise de l'interférence entre le champ électromagnétique et les électrodes d'EEG n'ont pas été fournies. Une telle interférence peut aboutir à des résultats erronés surtout lorsque l'acquisition de l'EEG se déroule au cours de l'exposition. D'où la nécessité, dans les nouvelles études, de contrôler d'éventuelles interférences qui pourraient aboutir à des résultats erronés.

VII.3.2 Effets sur l'EEG et l'architecture du sommeil

Pendant le sommeil, le tracé normal de l'EEG varie dans les différentes phases. Ainsi, les ondes bêta sont plus fréquentes durant le sommeil paradoxal (mouvements oculaires rapides), que l'on associe au stade de traitement de l'information. Le stade de sommeil lent est, quant à lui, associé aux ondes delta et thêta. Les deux stades durent environ 90 min et se répètent environ cinq fois par nuit.

Quelques études ont évalué les effets du rayonnement RF sur des sujets endormis.

Reite et *al.* (Reite et *al.*, 1994) ont observé une diminution significative dans le temps de latence et une augmentation de la durée totale du sommeil chez des sujets sains soumis à un rayonnement RF de 27,12 MHz avec un DAS de 10 W/kg. Il apparaît cependant que ces résultats sont liés à une augmentation de la température au niveau de l'hippocampe et non à un effet spécifique des ondes électromagnétiques.

Mann et Röshke (Mann et Röschke, 1996) ont travaillé sur des volontaires sains qu'ils ont exposés à ce même signal durant une nuit de 8 heures. Ils ont observé une baisse du temps passé en sommeil paradoxal, une suppression des mouvements oculaires rapides (REM) avec une réduction de la durée et du pourcentage de REM et une augmentation de la puissance spectrale de l'EEG durant le sommeil REM. Par contre, aucune modification n'a été observée sur le sommeil lent.

Cette étude a été reconduite en 1998 par Wagner et *al.* (Wagner et *al.*, 1998) au sein du même groupe. Les sujets ont été exposés à un signal de 900 MHz pulsé à 217 Hz pour une densité de puissance de 0,2 W/m². Dans ces conditions, aucune différence significative n'a pu être enregistrée entre les témoins et les personnes exposées que ce soit pour le sommeil ou pour l'EEG.

En 2000, Wagner et *al.* (Wagner et *al.*, 2000) ont exploré les effets du signal GSM (900 MHz, pulsé avec une fréquence de 217 Hz) à une densité de puissance sous-

maximale de 50 W/m² sur le sommeil chez 20 sujets sains de sexe masculin. Les résultats n'ont montré aucun effet significatif de cette exposition de 8 heures pendant le sommeil sur les paramètres de sommeil ou la puissance spectrale de l'EEG du sommeil.

En 1999, Borbély et *al.* (Borbély et *al.*, 1999) ont également travaillé sur le sommeil et ont exposé des sujets à un signal GSM à des périodes alternées de 15 min 'on' 15 min 'off' durant une nuit (8h de sommeil) à un DAS de 1 W/kg. Ils ont pu observer une augmentation du temps de sommeil, un nombre réduit d'épisodes d'éveil après l'endormissement et des changements dans les spectres de puissance EEG lors du premier épisode de sommeil lent de la nuit. De plus, une augmentation significative de la puissance de l'EEG dans les fréquences comprises entre 11 et 11,5 Hz a été rapportée. Aucun effet sur la latence et l'état de sommeil n'a été rapporté.

Ces travaux ont été confirmés en partie par Huber et *al.* (Huber et *al.*, 2000) qui ont observé après 30 minutes d'exposition à un signal GSM avec un DAS de 0,5 W/kg, une augmentation durant le sommeil lent de l'énergie dans l'EEG (plus spécifiquement la bande alpha 12 - 14 Hz) mais aucune différence dans la latence du sommeil, dans les stades de sommeil, ni dans l'éveil des sujets endormis n'a été mise en évidence.

Le même groupe (Huber et *al.*, 2002) a trouvé des résultats similaires dans une étude menée en 2002, mais cette fois, par une exposition pendant 30 min avant 8 heures de sommeil nocturne, bien que les changements n'aient alors été observés qu'avec un signal modulé par impulsions.

En outre, même au sein de la même équipe (Borbély et *al.*, 1999 ; Huber et *al.*, 2000 ; Huber et *al.*, 2002) le dispositif expérimental a montré des différences portant sur les sources des CEM utilisées, le moment de l'exposition et le genre de sommeil enregistré et analysé.

En 2001, Lebedeva et *al.* (Lebedeva et *al.*, 2001) ont mis en évidence une augmentation de la densité de puissance alpha et des modifications de la structure du sommeil, mais fournissent peu de détails sur l'exposition RF utilisée dans leur expérience.

Quant à Loughran et *al.* (Loughran et *al.*, 2005), ils ont constaté une diminution de la latence du sommeil paradoxal par une exposition à un signal RF émis par un téléphone mobile à 894,6 MHz de fréquence pulsé à 217 Hz pendant 30 min avant l'endormissement. Ces auteurs notent également une augmentation de la densité

spectrale de puissance dans la gamme alpha, durant la période initiale du sommeil suivant l'exposition. Ces résultats vont dans le sens de ceux trouvés par d'autres groupes (Borbély et *al.*, 1999 et Huber et *al.*, 2000).

En 2007, Hung et *al.* (Hung et *al.*, 2007) ont étudié l'effet des signaux GSM 900 MHz avec différentes modulations d'impulsions ELF sur l'endormissement et l'architecture du sommeil. Ils ont exposé les sujets à un téléphone mobile en modes : conversation, écoute, veille et exposition fictive. Ils ont observé une augmentation dans la latence du sommeil après l'exposition en mode 'conversation', par rapport au mode 'écoute' et 'exposition fictive'. Le DAS était le plus élevé en mode 'conversation' et aux modulations d'impulsions 8 et 217 Hz.

Regel et *al.* (Regel et *al.*, 2007 b) ont étudié l'influence de l'exposition aux champs électromagnétiques d'un signal GSM avec un DAS de 0,2 W/kg et 5 W/kg. Ils ont exposé la tête de 15 sujets sains de sexe masculin unilatéralement pendant 30 minutes avant de dormir. L'architecture du sommeil n'a pas été affectée par l'exposition aux CEM. L'analyse de l'EEG du sommeil a révélé une augmentation dose-dépendante de la puissance dans la gamme de fréquence 13,5 – 13,75 Hz pendant le sommeil non-REM avec le signal au DAS de 5 W/kg. Ils ont conclu que cette étude indique pour la première fois une indication sur une relation dose-réponse entre l'intensité des champs électromagnétiques et leurs effets sur des changements dans l'EEG du sommeil.

Pourtant, Fritzer et *al.* (Fritzer et *al.*, 2007) n'ont pas trouvé d'effets significatifs des champs électromagnétiques à court terme ou cumulatifs à long terme sur les paramètres de sommeil ou sur les spectres de puissance de l'EEG de sommeil chez 10 sujets hommes en bonne santé. Les expériences se sont déroulées sur huit nuits consécutives. L'analyse des données a été effectuée en comparant la nuit de référence avec la première et la dernière nuit de l'exposition et les deux premiers cycles de sommeil des nuits respectives.

Récemment, Loughran et *al.* (Loughran et *al.*, 2012) ont pu répliquer les résultats qu'ils ont eu en 2005 (Loughran et *al.*, 2005). Les mêmes volontaires de l'étude de 2005 ont participé de nouveau à cette expérimentation. Les auteurs ont pu mettre alors en évidence des réponses individuelles à l'exposition dans la gamme de fréquence 11.5 - 12.25 Hz. Ils ont conclu que les effets de l'exposition aux téléphones mobiles diffèrent d'un individu à l'autre mais restent similaires chez un même individu.

Les études sur l'EEG de sommeil paraissent avoir des résultats plus consistants que les études sur l'EEG d'éveil. Les deux résultats principaux sont une augmentation dans la puissance des bandes alpha durant la période initiale du sommeil suivant l'exposition, et aucun changement dans la latence du sommeil, ni dans les stades de sommeil, ni dans l'éveil après endormissement. Toutefois, des réplifications de ces études sont nécessaires pour apporter des analyses plus claires et plus cohérentes.

VII.4 Effets sur le comportement

VII.4.1 Effets sur les fonctions cognitives

Les fonctions de cognition et d'attention chez l'homme peuvent être examinées par plusieurs tests comportementaux. Ces tests portent souvent sur le temps de réponse à un stimulus simple (test du temps de réaction (TR) simple) ; des tests plus complexes font intervenir un traitement plus élaboré de l'information et la présentation de plusieurs stimuli et des choix (ex : les tests d'attention et le test «*n*-back»). Un certain nombre d'études ont exploré les effets des rayonnements des téléphones mobiles sur les fonctions cognitives à l'aide de ces tests.

Les premières études ont signalé une amélioration de la performance des tâches d'attention ou de mémoire de travail pendant l'exposition (Preece et *al.*, 1999 ; Koivisto et *al.*, 2000 a, b ; Edelstyn et Oldershaw, 2002). Cependant, ces études ont testé un grand nombre de variables obtenues à partir d'une série de tâches, sans corrections appropriées pour les comparaisons multiples. Ainsi, des études ultérieures, même par les mêmes groupes de recherche, n'ont pas réussi à reproduire les résultats précédents.

Preece et *al.* (Preece et *al.*, 1999) ont observé une réduction dépendante de la puissance du TR dans une tâche de choix (1 W ; 0,125 W et 0 W). Ce résultat était le seul résultat significatif ($p = 0,003$) des 15 variables testées par dix tests d'attention ou de la mémoire.

Ensuite, Preece et *al.* (Preece et *al.*, 2005) ont vérifié si l'effet dose-dépendant trouvé dans l'étude précédente pouvait être répliqué chez les enfants. Ils ont alors testé les mêmes tâches modifiées pour les enfants sous une exposition à deux signaux numériques de 0,25 et 0,025 W. Ils ont constaté une tendance similaire d'amélioration des performances,

surtout sur le test de TR ($p < 0,02$). Cependant, après les corrections de Bonferroni aucune des variables ne s'est révélée statistiquement significative.

Koivisto et *al.* (Koivisto et *al.*, 2000 a, b) ont trouvé une diminution du TR dans des tâches de mémoire de travail (3-back) et des mesures du TR (simple, soustraction, vigilance). Toutefois ces effets sur TR simples et de soustraction n'ont pas atteint une signification statistique lorsqu'ils ont été corrigés par la correction de tests multiples.

En outre, des études de réplication avec une meilleure conception (grande taille de l'échantillon et en double aveugle) n'ont trouvé aucun effet significatif dans les deux tâches de TR (Haarala et *al.*, 2003 b) ou de mémoire de travail (Haarala et *al.*, 2003 a, 2004).

D'autres études, incluant des conditions supplémentaires d'exposition (Haarala et *al.*, 2007) et réalisées chez des enfants (Haarala et *al.*, 2005) n'ont également constaté aucun effet significatif.

Keetley et *al.* (Keetley et *al.*, 2006) ont rapporté une amélioration du temps de réactivité dans le test « trail making » qui est un test neuropsychologique de l'attention visuelle.

En 2004, Curcio et *al.* (Curcio et *al.*, 2004) ont trouvé une réduction des TR simple et de choix dans six variables, mais en 2008, ils n'ont trouvé aucun effet significatif dans le TR simple, le TR impliquant un choix n'ayant pas été testé précédemment (Curcio et *al.*, 2008).

Russo et *al.* (Russo et *al.*, 2006) et Cinel et *al.* (Cinel et *al.*, 2008 a) ont testé les effets facilitant la cognition notamment sur les fonctions de l'attention (Koivisto et *al.*, 2000 b) et de mémoire (Koivisto et *al.*, 2000 a) respectivement, en utilisant un large échantillon de 168 sujets pour améliorer la puissance statistique. En résultat, aucune des deux études n'a montré des effets significatifs.

Dans une tâche de soutien d'attention, Lee et *al.* (Lee et *al.*, 2003) n'ont pas montré d'effet après la correction de la valeur de p en lien avec les comparaisons multiples (quatre tests), malgré une tendance de réduction du TR ($p < 0,019$).

Eltiti et *al.* (Eltiti et *al.*, 2009) n'ont rapporté aucun effet significatif des signaux des stations de base GSM ou UMTS sur les fonctions d'attention ou de la mémoire après l'application des corrections de Bonferroni (trois tests).

Besset et *al.* (Besset et *al.*, 2005) et Fritzer et *al.* (Fritzer et *al.*, 2007) n'ont trouvé aucun effet d'expositions à long terme de l'exposition cumulée aux signaux de téléphones portables GSM sur l'attention, la mémoire ou les fonctions exécutives.

Une méta-analyse menée sur dix études concernant les effets des signaux GSM sur les fonctions de l'attention et de mémoire révèle une augmentation du TR dans le test « 2-back target », une réduction dans le TR dans le test « 0-back target » et une augmentation du niveau d'erreur dans le test « 2-back non-target » (Barth et *al.*, 2008). Ceci suggère que l'exposition aux CEM peut avoir un impact sur l'attention humaine et la mémoire de travail, mais la taille de l'effet peut être très faible.

Cependant, des arguments expérimentaux complémentaires ont permis de rejeter l'hypothèse des effets facilitateurs. Regel et *al.* (Regel et *al.*, 2007 a, b) n'ont pas trouvé d'effet facilitateur dans les tâches de TR simple ou impliquant un choix, mais seulement des résultats variables dans les tâches de mémoire « n-back ».

A leur tour, Keetley et *al.* (Keetly et *al.*, 2006) ont observé un déficit dans les tâches de TR simples et impliquant un choix. Cependant, ces résultats n'ont pas été ajustés pour les tests multiples.

A part des fonctions d'attention et de mémoire souvent étudiées, Maier et *al.* (Maier et *al.*, 2004) ont signalé une augmentation des seuils dans des tâches de mémoire auditive d'ordre temporel, d'autres études n'ont trouvé aucun effet des signaux 2G sur les seuils visuels de discrimination de luminance (Irlenbusch et *al.*, 2007), les seuils critiques de fusion d'images (Wilén et *al.*, 2006), le traitement de l'information visio-motrice (Terao et *al.*, 2006), ou les saccades (Terao et *al.*, 2007). Aucune des études sur les signaux 3G-UMTS n'a trouvé des effets significatifs sur les différentes fonctions cognitives (Schmid et *al.*, 2005 ; Regel et *al.*, 2006 ; Riddervold et *al.*, 2008 ; Unterlechner et *al.*, 2008 et Eltiti et *al.*, 2009).

Dans certaines études, quelques problèmes en matière d'analyse ou d'interprétation de données ont eu lieu. Eliyahu et *al.* (Eliyahu et *al.*, 2006) et Luria et *al.* (Luria et *al.*, 2009) ont combiné les données provenant du côté droit sham pour obtenir des résultats significatifs par rapport au côté gauche exposé. D'autre part, Smythe et Costall (Smythe et Costall, 2003) ont comparé seulement deux groupes avec l'exposition réelle et fictive parce que la comparaison initiale, y compris une condition "sans téléphone", n'a pas révélé de résultats significatifs.

Quant à eux, Wiholm et *al* (Wiholm et *al*, 2009) ont trouvé que les performances de navigation virtuelle d'un groupe de personnes hypersensibles ont été améliorées après l'exposition réelle, mais la performance a été réellement altérée après l'exposition fictive, sans autre différence entre les groupes d'hypersensibles et de non-hypersensibles (contrôle). Un tel résultat (altération des performances due à une exposition fictive) semble avoir eu lieu par hasard.

En résumé, les études comportementales précoces ont rapporté des effets significatifs de l'exposition au téléphone mobile sur les fonctions d'attention et de mémoire (amélioration des performances cognitives), qui semblaient avoir eu lieu par hasard en raison de comparaisons multiples. Des études ultérieures compte tenu des comparaisons multiples n'ont pas réussi à reproduire les premières constatations. De plus, des études récentes sur les fonctions cognitives autres que l'attention et la mémoire ou sur les signaux 3G n'ont abouti à aucun effet significatif.

VII.4.2 Effets sur les symptômes subjectifs des hypersensibles

Dans la population, il existe certaines personnes qui ressentent des symptômes subjectifs non spécifiques comme des maux de tête, vertiges, fatigue, troubles du sommeil, etc. qu'ils ont associé à l'exposition aux CEM dans plusieurs pays : 1,5% en Suède (Hillert et *al*, 2002), 3,2% en Californie (Levallois et *al*, 2002), et 5% en Suisse (Schreier et *al*, 2006).

En outre, une majorité de ces personnes présentant cette hypersensibilité ont déclaré être en mesure de percevoir les CEM (Röösli et *al*, 2004). Toutefois, les études basées sur des déclarations subjectives ou des observations personnelles n'ont pas permis d'aborder une relation causale entre l'exposition aux champs électromagnétiques et les symptômes subjectifs, ou pour fournir des preuves objectives de la capacité à percevoir les CEM.

Des études de provocation expérimentales ont été réalisées pour tester si les gens pouvaient détecter les CEM en signalant des symptômes, ou leur capacité à percevoir directement des CEM sans avoir mentionné leur présence (test en aveugle).

Contrairement aux enquêtes, les études de provocation n'ont trouvé aucune preuve de symptômes subjectifs ou de la capacité à percevoir des CEM par les hypersensibles. Une

méta-analyse menée sur sept études, dont 182 hypersensibles et 332 personnes non sensibles a révélé que le taux de détection correct des CEM, soit en signalant les symptômes ou la perception directe des champs, était seulement 4,2% mieux que prévu par hasard (intervalle de confiance à 95% : 02,01 à 10,05) (Röösli et *al.*, 2008). Ceci ne fournit aucune preuve que les personnes dites hypersensibles peuvent détecter la présence des CEM mieux que les personnes non sensibles.

Par ailleurs, les sujets hypersensibles ont signalé des symptômes identiques en cas d'exposition réelle et fictive (Cinel et *al.*, 2008 b ; Hietanen et *al.*, 2002 ; Hillert et *al.*, 2008 ; Koivisto et *al.*, 2001 ; Kwon et *al.*, 2008 ; Nieto-Hernandez et *al.*, 2008 ; Oftedal et *al.*, 2007 ; Rubin et *al.*, 2006 ; Stovner et *al.*, 2008). Par conséquent, des facteurs psychologiques tels que l'attente consciente des symptômes peuvent jouer un rôle important dans l'induction de symptômes subjectifs liés à l'exposition aux CEM, que l'on appelle un effet nocebo (Rubin et *al.*, 2005, 2008, 2010 ; Röösli 2008). De plus, Landgrebe et *al.* (Landgrebe et *al.*, 2008 b) ont démontré que les attentes de déclenchement des symptômes ont abouti à l'expression des symptômes, par l'activation des régions cérébrales précédemment révélées être impliquées dans la perception de la douleur (Landgrebe et *al.*, 2008 a).

VII.5 Effets sur l'activité électrodermale

Rares sont les études qui ont évalué l'activité électrodermale sous une exposition aux CEM. Cette technique réside dans la mesure de la différence de potentiel entre deux zones cutanées liée à la variation d'activité des glandes sudoripares (Gil, 2009 ; Dawson et *al.*, 2007).

En 2005, Esen et Esen ont évalué l'activité neuronale évoquée du système nerveux central liées à la production et à la représentation de l'activité électrodermale (AED), en présence des champs électromagnétiques émis par les téléphones cellulaires (Esen et Esen, 2005). La latence de réponse de la résistance de la peau (RRP) a été allongée d'environ 200 ms avec une exposition aux CEM. En plus, l'asymétrie hémisphérique de la voie de l'AED-2 qui est représentée par une plus courte latence de la RRP de la main droite a également été déformée par les CEM. Parce que les régions du système nerveux central,

y compris l'AED-2 sont également impliquées dans les tâches de synchronisation motrice et l'estimation du temps, la réponse tardive de ce réseau neuronal peut augmenter le temps de réponse des utilisateurs de téléphones mobiles. Par conséquent, les auteurs ont établi un lien entre leurs résultats qui montrent que les téléphones mobiles peuvent avoir des effets potentiels sur le système nerveux central et l'augmentation possible du risque lié à la conduite par augmentation du temps de réponse et par suite retard du réflexe essentiel dans la conduite des véhicules.

Dans une étude menée sur des volontaires hypersensibles, Nam et *al.* (Nam et *al.*, 2009) ont enregistré la conductance électrodermale pendant que les volontaires étaient en train de répondre à des questions sur les symptômes et la perception des rayonnements RF. Parmi 37 sujets, 10 ont montré une variation considérable de la conductance de la peau en absence de toute exposition. Ces variations ont été causées par l'augmentation de la sécrétion de sueur résultant de l'excitation du système nerveux sympathique (Critchley, 2002). En conséquence, ils ont supposé que la mesure de la conductance de la peau est inappropriée étant donné que même répondre à quelques questions pourrait stimuler le système nerveux sympathique, par conséquent ils ont annulé ces mesures de leur étude.

Encore chez les hypersensibles, Wilén et *al.* (Wilén et *al.*, 2006), ont évalué l'activité électrodermale au centre de la paume des deux mains. Ils n'ont observé aucune variation significative dans l'AED liée aux conditions d'exposition aux RF chez les sujets hypersensibles testés dans cette étude.

Vu le faible nombre d'études réalisées sur l'activité électrodermale, plus d'études s'avèrent nécessaires pour pouvoir conclure sur l'existence ou non d'un effet probable sur cette dernière. Cependant, il ne paraît pas y avoir d'évidence sur l'existence d'un effet sur ce paramètre physiologique.

OBJECTIF DE LA THÈSE

L'objectif de ce travail a été de mieux comprendre les phénomènes observés par l'exposition aux radiofréquences de la téléphonie mobile et de confirmer la présence ou l'absence d'effets. Plusieurs études ont montré des modifications de la vascularisation cérébrale lors de l'utilisation d'un téléphone portable. Nous avons voulu voir si de telles modifications étaient détectables par une technique non invasive et non potentiellement interférente à savoir par ultrasons. Pour cela nous avons utilisé le doppler transcrânien bilatéral pour évaluer la circulation cérébrale dans les artères cérébrales moyennes. De plus de nombreuses études ont montré un effet sur l'EEG spécifiquement sur les bandes de fréquence alpha (8-12 Hz). D'où la deuxième partie de notre travail a porté sur l'évaluation de l'activité électrique du cerveau par EEG.

Notre hypothèse était de vérifier en cas de présence d'effets s'ils étaient dus aux champs radiofréquences ou à l'échauffement du téléphone :

- si les effets observés pouvaient être seulement une conséquence de l'échauffement du téléphone par le fonctionnement de l'électronique qu'il contient et la transmission de cette chaleur à la tête (la peau), ou réellement un effet des champs RF indépendamment de la température et si les effets observés sur le système vasculaire pouvaient résulter d'une réaction systémique suite à une stimulation locale de la vascularisation cutanée ;
- si les effets observés sur l'EEG pouvaient résulter d'une modification locale ou à distance de l'impédance cutanée au cours des enregistrements EEG via des modifications vasculaires suite à l'échauffement conduit par le téléphone.

Pour tester ces hypothèses, notre travail a comporté deux grandes parties. Dans la première partie, on a évalué la circulation cérébrale et la circulation cutanée suite à une exposition aiguë de 20 min par un téléphone portable émettant à une puissance égale aux limites d'exposition légales ($DAS = 2 \text{ W/kg}$). La circulation cérébrale a été évaluée au niveau des artères cérébrales moyennes par Doppler transcrânien et la circulation cutanée au niveau de la peau glabre de la joue à proximité des oreilles par laser Doppler fluxmétrique.

Dans la deuxième partie, les effets éventuels d'une exposition de 26 min aux RF sur l'activité électrique du cerveau ont été évalués par électroencéphalographie. En plus,

l'électrocardiogramme et l'activité électrodermale ont été enregistrés simultanément à l'aide de BIOPAC MP-150.

Dans les deux études, la même source d'exposition a été utilisée. Elle était constituée de deux téléphones de même apparence. Un 'réel' qui émet des RF et de la chaleur en même temps, et l'autre 'sham' ou fictif qui chauffe sans émission de RF. Les comparaisons de tous les paramètres physiologiques enregistrés ont été réalisées entre l'hémisphère cérébral homolatéral exposé (côté gauche) et celui controlatéral non exposé (côté droit) avant, pendant et après l'exposition 'réelle' ou 'sham' à un ordre randomisé et croisé par les deux téléphones mobiles utilisés.

MÉTHODOLOGIES

I LE SYSTÈME D'EXPOSITION

I.1 Les téléphones utilisés

Dans les deux études réalisées, le même système d'exposition a été utilisé. Il est constitué de deux téléphones Nokia 6650 GSM *dual band* issus du commerce. Un téléphone émettait des RF (téléphone actif) et l'autre chauffait sans en émettre (téléphone 'sham') (**Figure 16**).



Figure 16. Les deux téléphones 'sham' et 'réel' utilisés dans l'étude. Ils ont exactement la même forme externe afin de réaliser les deux sessions expérimentales en double aveugle.

Afin de définir les paramètres d'exposition standard et d'exposer les volontaires à un signal unique ayant les mêmes paramètres, le téléphone a été connecté à un ordinateur personnel pour contrôler la fréquence et la puissance RF requises grâce à un logiciel fourni par Nokia (Phoenix, Nokia Corp., Finlande). Le téléphone 'réel' était réglé pour émettre à sa puissance maximale un signal GSM 900 MHz modulé (crête de 2 W, en moyenne de 250 mW, impulsion modulée avec un cycle de 1/8). Au cours de l'exposition, le téléphone a été placé de telle sorte que son axe longitudinal suit une ligne imaginaire à partir de l'entrée du canal de l'oreille vers le coin de la bouche, conformément à la norme CENELEC EN 50361 (CENELEC, 2002) (**Figure 17**). Les expositions fictive et réelle ont été réalisées à l'aide d'une "charge" ou une "charge fictive" respectivement. A cet effet, une résistance externe a été connectée en façade arrière du téléphone 'sham'. Une résistance de 50 Ohms et une résistance fictive à circuit ouvert ont été développées respectivement pour l'exposition 'sham' et pour l'exposition 'réelle' tout en gardant la même forme et la même structure externe afin de fournir aux protocoles des deux études

la condition en double aveugle (**Figure 16**).



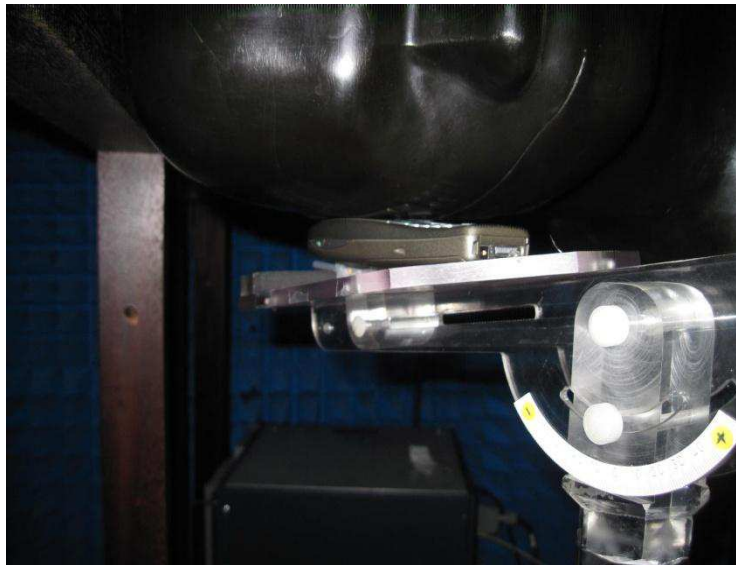
Figure 17. Position du téléphone pendant l'expérimentation selon les normes de CENELEC EN 50361. Le téléphone a été attaché au casque de support en plastique pour empêcher d'éventuelles interférences qui pourront se produire entre le métal et les ultrasons d'une part et les radiofréquences d'autre part.

1.2 Dosimétrie

Les mesures de la puissance des RF absorbées par la tête, définie par le débit d'absorption spécifique DAS (W/kg), ont été réalisées dans un fantôme standard SAM (spécifique anthropomorphe Mannequin fantôme, Antennessa, France) rempli de liquide standard équivalent au tissu cérébral (Satimo, France) selon la norme CEI 62209-1. La dosimétrie a été réalisée par approche expérimentale par Georges Thuroczy, en mesurant le champ électrique dans le fantôme au laboratoire WHIST, avec la collaboration de Joe Wiart. Une petite sonde de champ électrique (O6-EP64, Satimo, France) reliée à un microvoltmètre (Keithley, USA) a été utilisée pour la mesure de l'intensité du champ électrique à l'intérieur du liquide. Le liquide a été caractérisé à l'aide d'un câble coaxial ouvert immergé dans le liquide du fantôme et relié à un analyseur de réseau vectoriel (Wiltron 360B, USA). Le téléphone a été positionné au contact du fantôme de façon

identique au protocole de l'étude (**Figure 18**). Le déplacement de la sonde de champ électrique a été réalisé par un système de positionnement XYZ asservi à un moteur du robot 3D « pas-à-pas » (Charlyrobot SA, France).

Figure 18. Position de contact standard du téléphone pendant la mesure du DAS dans le fantôme.



Concernant le téléphone 'réel', les DAS maximaux étaient 0,49 W/kg, 0,70 W/kg et 0,93 W/kg, moyennés respectivement sur 10 g de tissu, 1 g de tissu, et en pic maximal.

Les DAS ont été également mesurés lorsque les sondes du Doppler transcrânien ont été placées sur le fantôme, au niveau de la fenêtre crânienne à côté du téléphone mobile comme au cours de l'étude. Selon cette disposition, les DAS étaient 0,53 W/kg, 0,76 W/kg et 1,03 W/kg, moyenné sur 10 g de tissu, 1 g de tissu, et au pic maximal respectivement. Ces différences de DAS avec et sans sondes écho-Doppler étaient inférieures à l'incertitude maximale de l'ensemble du protocole de mesure qui est de 30% conformément à la norme CENELEC EN 50361.

Pour confirmer l'efficacité de la charge connectée à l'antenne du téléphone à émission fictive, une évaluation du DAS et un balayage de la surface du champ électrique du téléphone 'sham' ont été réalisés. Le DAS du téléphone 'sham' était en-dessous du niveau de détection du système (0,001 W/kg) quelle que soit la position dans le fantôme. De plus aucun champ électrique n'a pu être détecté à la surface du téléphone 'sham'.

1.2.1 La distribution spatiale du DAS

La distribution spatiale du DAS à 6 mm de profondeur dans le fantôme est représentée dans la **Figure 19**. Le téléphone était en position de « contact » avec le fantôme. La plus faible distance de mesure du champ électrique par la sonde était à 6 mm sous la surface du fantôme.

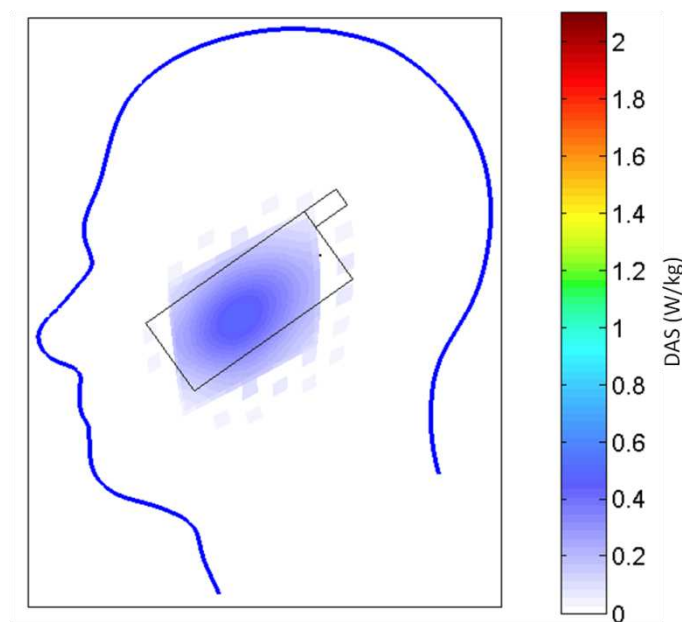


Figure 19. La distribution spatiale du DAS moyenné sur 10g de tissu (W/kg) à 6 mm de profondeur dans le fantôme avec l'exposition au téléphone Nokia 6650 'réel' en position de 'contact'.

1.2.2 La distribution spatiale en profondeur

La répartition spatiale du pic de DAS à 6 mm de profondeur dans le fantôme dans la région de 80x80 mm au-dessous du téléphone mobile GSM 900 MHz est montrée dans la **Figure 20**. La répartition spatiale du pic à 5 niveaux de profondeur différents dans cette région est représentée dans la **Figure 21**. Les intervalles de mesure ont été de 5 mm dans chaque direction.

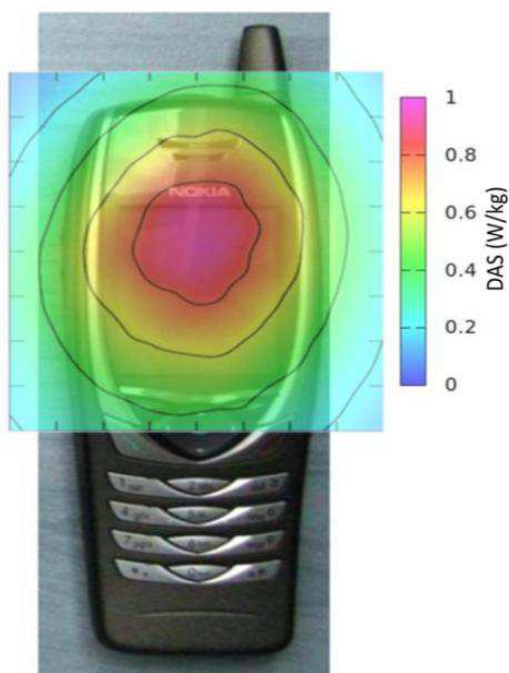


Figure 20. La distribution spatiale du pic de DAS à 6 mm de profondeur dans le fantôme avec l'exposition au téléphone Nokia 6650 'réel' en position de 'contact'.

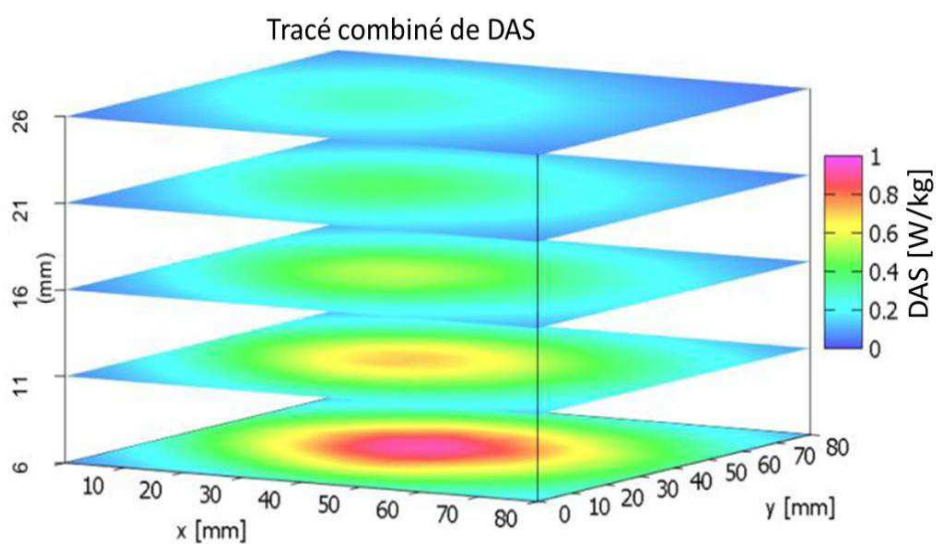


Figure 21. Tracé combiné de pic DAS à cinq niveaux de profondeur dans le fantôme.

1.2.3 Pénétration du DAS

La pénétration du pic du DAS dans le fantôme à la position de la valeur maximale est montrée dans la **Figure 22**.

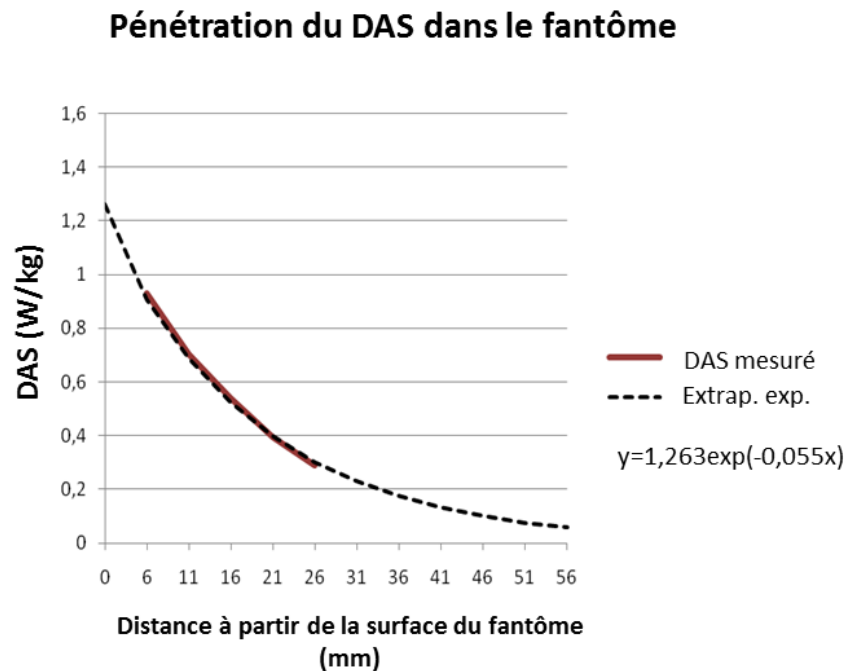


Figure 22. Pénétration du pic de DAS dans le fantôme dans la position spatiale à la valeur maximale du DAS par rapport à la distance de profondeur de la surface du fantôme vers l'intérieur en mm. La fonction exponentielle a été obtenue par extrapolation théorique.

Les mesures ont été effectuées entre 6 et 26 mm de profondeur dans le fantôme. La fonction exponentielle appropriée permet d'extrapoler le DAS à la surface du fantôme (0 mm) et jusqu'à 56 mm profondeur. Notons que, la position de l'artère cérébrale moyenne (MCA) évaluée par écho-Doppler dans la première partie de l'étude I est d'environ à 46-50 mm de profondeur à partir de la surface, ce qui correspondait à moins de 0,1 W/kg à cette profondeur.

1.3 Vérification de l'émission 'sham' et 'réelle'

Les téléphones étaient programmés préalablement à l'expérimentation à l'aide de l'ordinateur pour les régler à une puissance d'émission maximale. Mais pour s'assurer de l'émission ou non des téléphones 'réel' et 'sham' respectivement pendant l'expérimentation, nous avons réalisé des mesures du champ électrique pendant quelques

sessions expérimentales de type 'sham' et 'réelle' que nous avons choisies au hasard. Ces mesures ont été réalisées à l'aide d'un dosimètre SATIMO (EME Spy 121) placé derrière la tête du volontaire tout au long de la session expérimentale.

Dans la **Figure 24**, deux exemples de mesures individuelles avant, pendant et après l'exposition 'sham' (**Figure 24A**) et 'réelle' (**Figure 24B**) sont montrés. L'intensité du champ électrique est donnée en V/m, elle est de 0 V/m avant et après l'exposition 'sham' et 'réelle' et pendant l'exposition 'sham' et de 10,10 V/m pendant l'exposition 'réelle' dans cet exemple.

Les moyennes du champ électrique mesuré pendant les sessions 'sham' et 'réelle' sont données dans la **Figure 23**. Elles étaient $0,077 \pm 0,014$ V/m pendant l'exposition 'sham' et $7,87 \pm 2,49$ V/m (moyenne \pm écart-type) pendant l'exposition 'réelle'. Le seuil de détection des dosimètres est de 0,05 V/m.

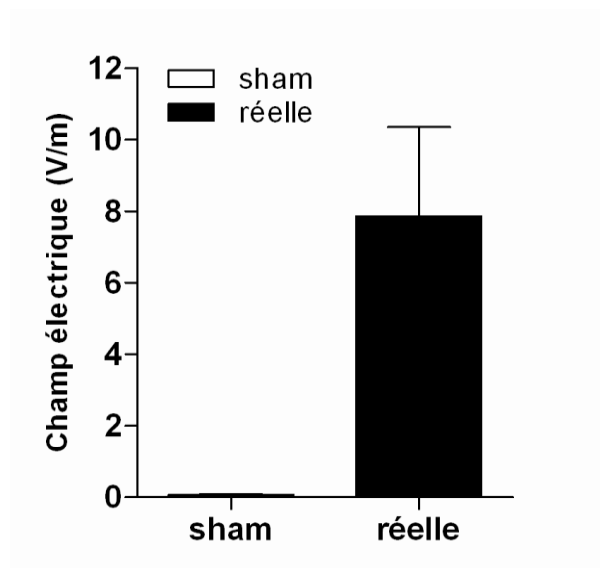


Figure 23. Moyenne du champ électrique mesuré pendant l'exposition 'sham' et 'réelle' au cours des deux sessions d'expérimentation.

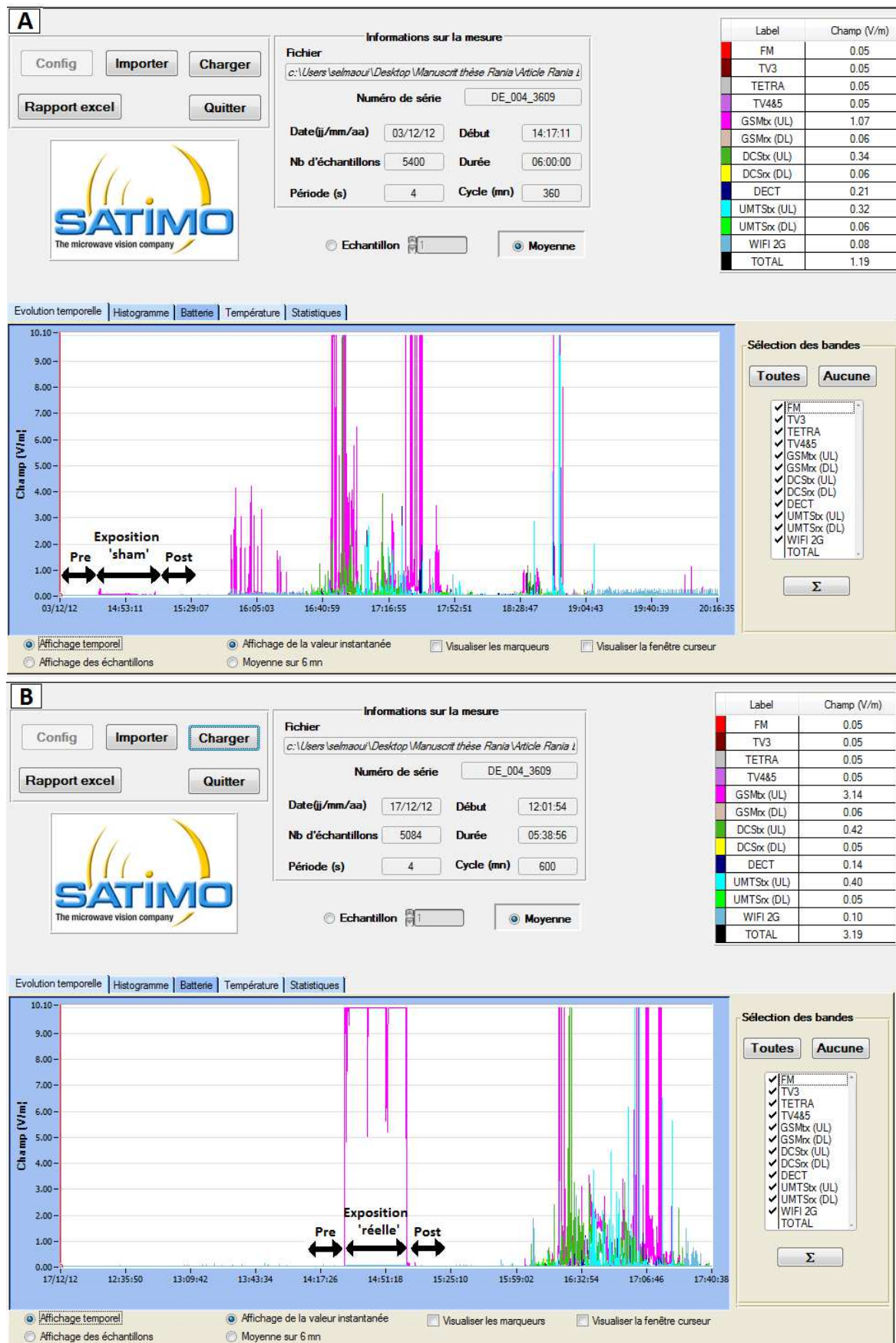


Figure 24. Dosimétrie au cours d'une session expérimentale 'sham' (A) et une session 'réelle' (B).

II LES VOLONTAIRES

Dans les deux études réalisées, les volontaires étaient des adultes sains d'âge compris entre 18 et 35 ans.

Dans la première étude, les volontaires ont été recrutés par le Centre de recherche clinique (CRC) au CHU d'Amiens Sud. Ils ont été sélectionnés après un examen clinique de routine par le médecin du centre. Durant l'examen, l'état de santé général des sujets a été examiné et les critères d'inclusion dans l'étude ont été vérifiés. Les critères d'inclusion comportaient des habitudes de sommeil régulières, aucun médicament, aucune maladie chronique, aucun handicap, pas de maladie aiguë récente, non-fumeur, et aucun antécédent vasculaire, neurologique ou respiratoire. Les volontaires ont rempli un questionnaire sur leur historique de santé sous l'assistance du médecin responsable de l'étude (**Figure 25**). Il a été demandé aux personnes de s'abstenir de consommer de l'alcool et du café 24 h avant et pendant chaque session expérimentale. En outre, il a été demandé aux sujets de s'abstenir d'utiliser un téléphone mobile 2 h avant chaque session expérimentale. Une fois sélectionné, chaque volontaire a reçu un document contenant toutes les informations nécessaires sur le déroulement de l'expérimentation, sa durée et le protocole à suivre. Avant leur participation, chacun des volontaires a signé un consentement écrit fourni avant le début de l'expérimentation. De plus, le poids, la taille et la pression artérielle des volontaires ont été mesurés avant le début de l'étude.

Vingt-neuf volontaires sains (19 femmes et 10 hommes) ont participé à cette première étude, leur âge moyen était de $25,4 \pm 4,0$ ans (\pm écart type). Cette première étude (écho-Doppler et laser-Doppler) a été menée au CRC au CHU d'Amiens Sud. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique local (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II, N° ID RCB : 2010-A00547-32).

Dans la deuxième étude (Electroencéphalographie et Electrocardiographie), les volontaires ont été recrutés par nous-mêmes à partir de la banque de données des volontaires sains de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM). L'étude a été réalisée en collaboration avec l'équipe MEG/EEG du Centre de NeuroImagerie de Recherche (Cenir) au sein de l'ICM. La procédure de sélection des volontaires était la même que celle employée dans la première étude. L'examen médical des sujets a été réalisé par un autre médecin à l'ICM dans l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris. Toutes

les procédures de l'étude ont été approuvées par le comité d'éthique local (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II, N° ID RCB : 2011-A01455-36). Trente volontaires (15 femmes et 15 hommes) ont été sélectionnés pour participer à la deuxième étude, ils avaient une moyenne d'âge de $23,5 \pm 3,1$ ans (\pm écart-type).

Initiales	Noms:	Tension artérielle:		mm Hg
Initiales	Prénoms:	battements de cœur:		min
Numéro d'identification:				
Age:				
Poids :	Kg			
Taille:	cm			
	OUI	NON		
Consommation de café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Si oui nombre de tasses /jour			(estimation d'une tasse :20 cl)	
Consommation de thé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Si oui nombre de tasses /jour				
	OUI	NON		
êtes vous Fumeur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Maladie chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Migraine chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Maladie respiratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Maladie neurologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Souffrez vous d'une maladie cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Souffrez vous de l' hypertension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Diabète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Ressentez vous temporairement une faiblesse sur:				
un de vos membres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
les 2 membres du même coté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
les 4 membres ensembles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Ressentez vous temporairement un engourdissement ou une baisse de sensation ou défaut sensoriel				
un de vos membres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Les 2 membres du même coté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Les 4 membres ensembles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Sur le visage ou le tronc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Trouble visuel temporaire				
Trouble de vision sur un œil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Trouble de vision sur les deux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Vision double	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Dysphagie temporaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
vertige	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Apraxie occasionnelle d'un membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Perte de conscience ou amnésie temporaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Difficulté occasionnelle dans la lecture, l'écriture ou le comptage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Etes vous atteint de toute autre maladie d'origine neurologique dont vous avez connaissance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
si oui laquelle:				
Commentaire				
Fait par :				

Figure 25. Questionnaire sur la consommation de caféine et historique de santé rempli par le volontaire avant sa sélection pour participer à l'étude.

III DOPPLER TRANSCRÂNIEN

L'utilisation du Doppler transcrânien (DTC) pour le monitoring de la vitesse du sang dans les artères cérébrales basales a été signalée d'abord par Aaslid et *al.* en 1982 (Aaslid et *al.*, 1982). La technique est basée sur la mesure du décalage de fréquence Doppler des ondes ultrasonores réfléchies par les cellules sanguines en mouvement (Bondar et *al.*, 1991). Lorsqu'un faisceau d'ultrasons traverse les vaisseaux, l'écho renvoyé par les éléments figurés du sang qui deviennent des émetteurs aura une longueur d'onde plus longue (son plus grave) s'ils s'éloignent du capteur ; et une longueur d'onde plus courte (son plus aigu) s'ils se dirigent vers le capteur. La sonde Doppler recueillera donc un écho dont la fréquence (longueur d'onde) sera différente de la fréquence d'émission. La différence des fréquences d'émission et de réception permet de calculer la vitesse et la direction des globules rouges.

Comme les différentes artères cérébrales ont chacune leurs propres caractéristiques : la forme du signal DTC, la profondeur, la localisation et la direction du flux, ceci permet leur identification unique par échographie (Petty et *al.*, 1990). En plus, le DTC est une technique non invasive et permet une surveillance constante de la vitesse moyenne du flux sanguin dans les artères intra-cérébrales (Aaslid, 1986).

Dans notre première étude, le DTC (LOOKI 2TC, ATYS médicale, Soucieu en Jarrest, France) a été utilisé pour évaluer le pic systolique et diastolique et la vélocité moyenne du flux sanguin cérébral (FSC) dans les artères cérébrales moyennes. Deux sondes d'échographie Doppler ont été placées bilatéralement au niveau des deux fenêtres crâniennes temporales pour accéder aux artères cérébrales moyennes et avoir par suite un enregistrement symétrique et simultané. Les deux sondes (ATYS 1133) de 2 MHz ont été fixées à l'aide du support de casque de l'appareil Doppler. Les vélocités du sang ont été mesurées à une profondeur comprise entre 50 et 56 mm en fonction de la position anatomique des artères cérébrales moyennes de chacun des volontaires participants à l'étude. Ces profondeurs rejoignent la littérature qui a rapporté que les artères cérébrales moyennes sont généralement trouvées à une profondeur entre 50 et 60 mm (Alexandrov et Neumyer, 2008). Toutes les données étaient stockées sur un disque dur pour une analyse ultérieure. Plus tard, l'indice de pulsatilité et l'indice de résistivité ont été calculés.

Dans notre étude, nous avons utilisé le DTC pour mesurer la vitesse du FSC dans les artères cérébrales moyennes. On sait que dans la circulation cérébrale, le flux sanguin est principalement contrôlé par la vasomotricité des grosses artères, alors qu'il dépend principalement des artérioles ailleurs dans la circulation systémique (Faraci et *al*, 1988 ; Tamaki et Heistad, 1986). Il est donc très important d'examiner spécifiquement la régulation des grandes artères, car elles peuvent réagir de manière sélective à certains stimuli, dans le cas de notre étude à l'exposition aux RF appliqués pendant 20 min en position de contact standard d'utilisation du téléphone mobile.

III.1 Le protocole expérimental de l'étude DTC

Vingt-neuf volontaires ont participé à cette étude. Chaque sujet a participé à deux sessions de 100 min chacune. Les deux sessions ont été randomisées et croisées et le protocole a été réalisé en double aveugle, ni l'expérimentateur, ni le volontaire n'étaient au courant du type d'exposition ('sham' ou 'réelle').

Au cours de chaque session, le sujet a été exposé durant 20 min à une exposition 'sham' ou 'réelle'. Pour le même sujet, les deux sessions ont été séparées d'une semaine.

Les sujets ont été installés dans un fauteuil afin de vérifier l'emplacement des sondes Doppler au niveau temporal dans les régions pré-auriculaires droite et gauche, et les fixer au casque. Ce qui va permettre d'avoir une position fixe et stable des sondes pendant toute la durée de l'expérience. Un balayage lent des zones temporales a été réalisé par la sonde pour identifier le point de meilleure transmission, dans la région située devant et au-dessus du conduit auditif externe. Un gel composé d'eau et de la glycérine (Aquasonic, 100, New Jersey, USA) a été appliqué entre la sonde et la peau afin de supprimer la fine couche d'air entre la sonde et la peau pour éviter d'atténuer le signal entre l'émission et la réception des ultrasons par la sonde. Une fois le signal correspondant aux artères cérébrales moyennes détecté, le casque était placé sur la tête du volontaire pour fixer les sondes. Après, les sujets ont été invités à s'allonger dans une position semi couchée sur un lit.

Au cours de l'expérience, aucune stimulation sonore ou visuelle n'était présente. L'état d'éveil des sujets a été contrôlé visuellement par l'expérimentateur. Une fois sur le lit, le casque Doppler et les positions des sondes ont été ajustés, afin d'avoir une position

optimale et définitive des enregistrements. Pendant les enregistrements DTC, la puissance des ultrasons émis par les sondes Doppler dans les mesures a été réglée à un niveau minimum possible pour avoir des signaux sans artefacts.

Le protocole comportait trois périodes : la période de pré-exposition qui est la période de référence ou de l'état basal, elle s'est étalée sur 10 min. Durant cette période, un premier enregistrement de base ou baseline (BL1.1) a été effectué, puis un premier test d'apnée (en anglais *Breath holding test* BH) (BH1) qui consistait en un arrêt volontaire de la respiration pendant 30 s a été réalisé. Durant ce test, les volontaires avaient la bouche fermée et une pince était placée sur le nez pour éliminer les fuites d'air nasales qui pourraient avoir lieu (**Figure 26**). Le BH est un test physiologique qui a servi de contrôle positif afin de vérifier la capacité du DTC à détecter les changements physiologiques dans la vitesse du FSC au niveau des artères cérébrales. Il est généralement utilisé pour tester la vasoréactivité et la régulation cérébrale (Markus et Harrison, 1992). Après le test de BH, un deuxième baseline a été enregistré (BL1.2). Le BL1 montré dans l'article N°1 est la moyenne des deux baselines BL1.1 et BL1.2.



Figure 26. Un volontaire participant à l'étude DTC pendant le test d'apnée (Breath holding test BH) avec la bouche fermée et une pince sur le nez afin d'éviter les fuites d'air nasales.

Avant le début de la période d'exposition, le téléphone ('sham' ou 'réel') a été positionné sur le côté gauche à l'aide du support fixé au casque (**Figure 17**). La période d'exposition était de 20 minutes. Quatre enregistrements ont été effectués en présence du téléphone : à la 5^{ème}, 10^{ème}, 15^{ème} et 20^{ème} min de l'exposition. A la fin de l'exposition, le téléphone a été soigneusement retiré sans toucher aux sondes Doppler afin de ne pas modifier leur emplacement.

Dans la période post-exposition qui a duré 20 min, cinq enregistrements ont été réalisés : à la 1^{ère}, 5^{ème}, 10^{ème}, 15^{ème} et 20^{ème} min après l'exposition. Après la fin de la période post-exposition, un second test d'apnée (BH2) a été accompli dans les mêmes conditions que BH1. Enfin, un dernier baseline a été enregistré, le BL2.

La durée de chaque enregistrement DTC était d'une minute environ.

De plus, la température cutanée a été mesurée en continu pendant l'étude. Elle a été évaluée sur la joue et derrière le lobe de l'oreille au niveau des deux côtés droit et gauche à l'aide de quatre sondes optiques du thermomètre Luxtron (Luxtron Fluoroptic Thermomètre, Modèle 790, Santa Clara, CA). Le dispositif Luxtron a été connecté à un ordinateur personnel par un port série RS-232 pour recueillir les températures à des échantillons de 10s d'intervalle. Les quatre sondes ont été collées sur la peau, deux de chaque côté, une sur la joue et l'autre derrière le lobe de l'oreille à l'aide de bandes adhésives poreuses spécifiques pour la peau.

Séparément de l'étude, des mesures supplémentaires de température ont été effectuées sur la surface des téléphones ('sham' et 'réel') à l'aide du Luxtron. Les quatre sondes optiques ont été collées à la surface de chaque téléphone au niveau de quatre points comme le montre la **Figure 27**.



Figure 27. Mesure de la température à la surface des téléphones 'sham' et 'réel' par Luxtron.

III.2 Analyse des signaux DTC

Tous les enregistrements DTC ont été visualisés ultérieurement à l'aide d'un logiciel Camelbox (Camelbox-2009. 167.2132Z) qui permet de détecter les pics maximaux et minimaux dans les courbes de vitesse du FSC, correspondant à la vitesse maximale V_{\max} et minimale V_{\min} (**Figure 28**) nécessaires pour le calcul des indices de pulsatilité et de résistivité (PI et RI). Ce programme permet aussi d'éliminer les artefacts éventuels liés dans la plupart des cas à des mouvements microscopiques de la tête du volontaire.

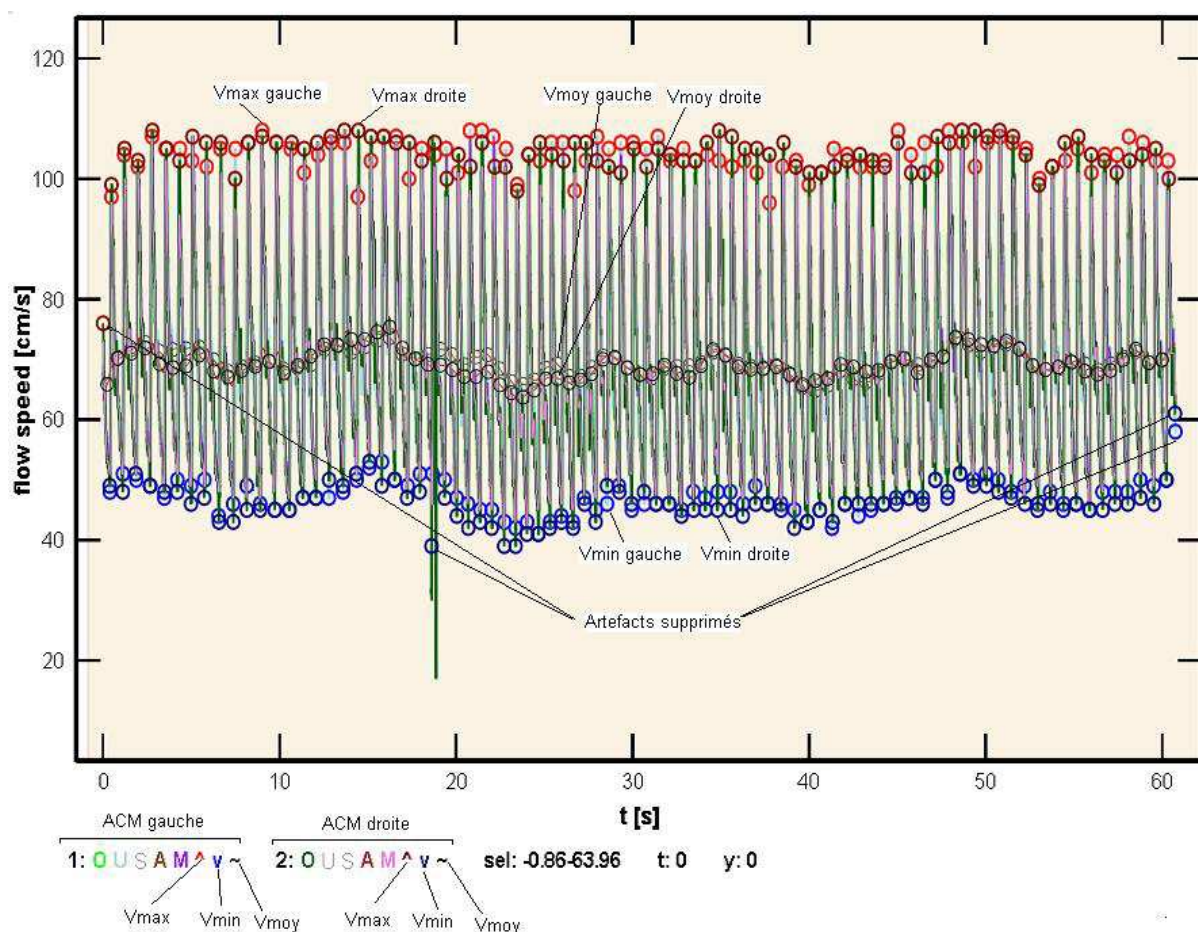


Figure 28. La visualisation dans Camelbox des courbes de la vitesse du flux sanguin dans les artères cérébrales moyennes enregistrée par DTC pendant 60s avec détection des V_{\max} , V_{\min} et V_{moy} des deux côtés droit et gauche et la possibilité de suppression d'artefacts visuellement détectés.

Toutes les analyses de forme de la courbe et des vitesses du FSC ont été effectuées sur des échantillons sans artefacts. La durée de l'enregistrement DTC analysé était de 60s environ.

Les indices de pulsatilité (en anglais, *pulsatility index* PI) et de résistivité (en anglais, *resistivity index* RI) des artères cérébrales moyennes ont été calculés à partir de la courbe de vitesse du FSC. Les courbes de vitesse numérisées ont été stockées sous forme de fichiers ASCII pour le calcul ultérieur hors-ligne. Les PI et RI ont été calculés selon les formules ci-dessous.

L'indice de pulsatilité encore appelé indice de Gosling (Gosling et King, 1974) :

$$PI = \frac{(V_{max} - V_{min})}{V_{moy}}$$

avec, V_{max} : pic systolique de la vitesse du FSC,

V_{min} : pic diastolique minimal de la vitesse du FSC,

V_{moy} : vitesse moyenne du FSC.

Dans la vascularisation cérébrale, un PI élevé indique une résistance augmentée dans le vaisseau périphérique, concomitante avec une augmentation dans la pression intracrânienne (Schatlo et Pluta, 2007).

D'après Pourcelot (Pourcelot, 1974), le RI a été calculé d'après la formule :

$$RI = \frac{(V_{max} - V_{min})}{V_{max}}$$

Vue que les indices de pulsatilité et de résistivité (PI et RI) sont calculés à partir des rapports de la vitesse du flux sanguin cérébral, ils sont donc indépendants de l'angle d'insonation (Goh et al., 1992).

De plus, la fréquence cardiaque (FC) a été calculée à partir de la courbe de vitesse selon la formule:

$$FC = \frac{60}{RR}$$

avec, RR : l'intervalle entre une onde R et l'onde R suivante.

L'appareil DTC utilisé permet de visualiser quatre variables et ne permet d'en enregistrer que deux. Comme les valeurs V_{max} et V_{min} pourront être recueillies à l'aide de la détection des pics de la courbe de vitesse, nous avons choisi d'enregistrer la vélocité

moyenne du FSC (Xavr en cm/s) et la valeur du flux (flow en l/min). Les variables enregistrées apparaissent sur un fond coloré (**Figure 29**) tandis que les variables sur fond blanc (HR *heart rate* et PI *pulsatility index*) n'ont pas été enregistrées directement mais recalculées à partir de la courbe de vitesse entièrement enregistrée.

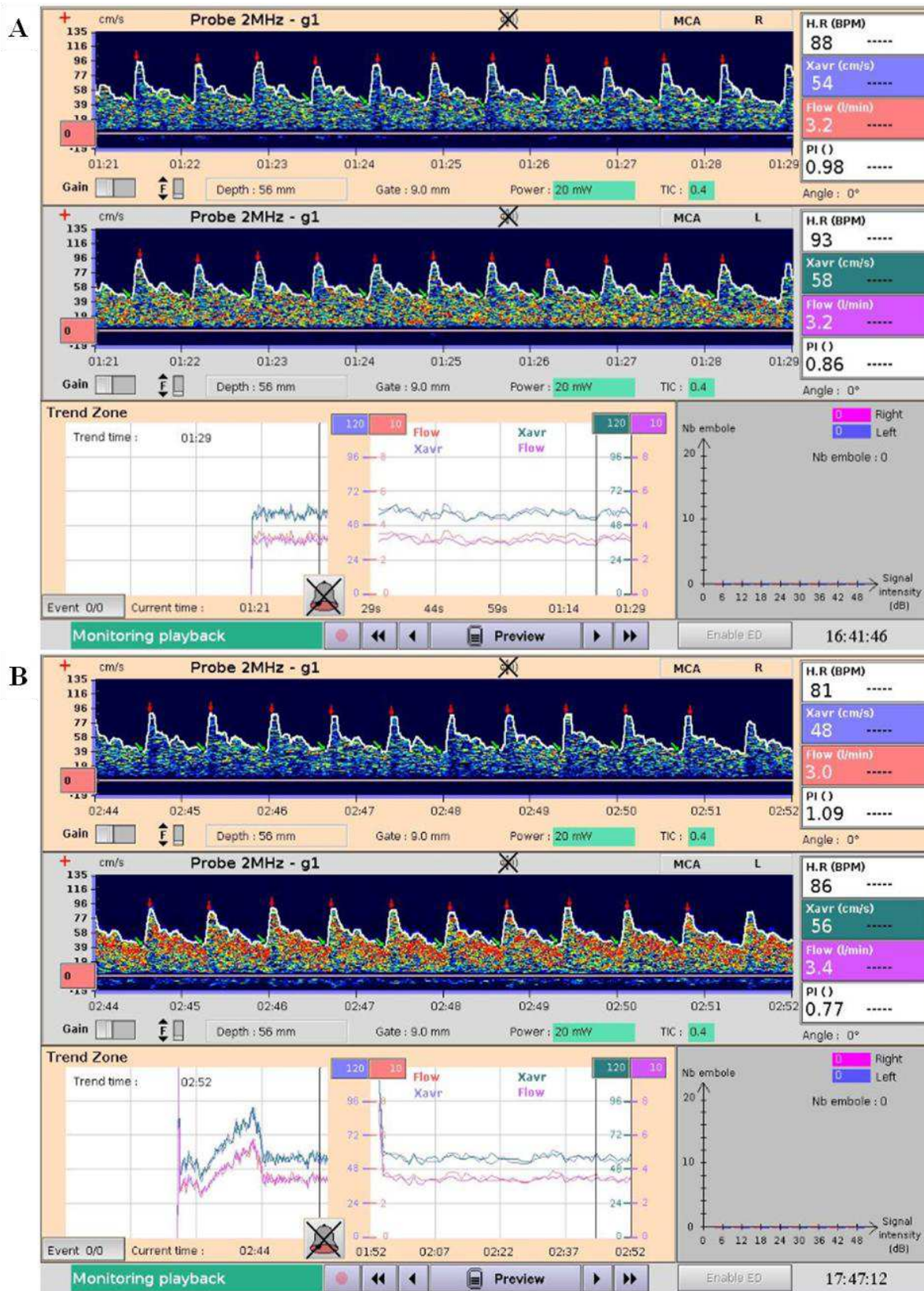


Figure 29. Screenshot d'un enregistrement brut de la vélocité du flux sanguin cérébral dans les artères cérébrales moyennes par le DTC pendant le premier baseline BL1.1 (A) et le test de Breath holding (B).

IV Laser Doppler fluxmétrique

Le Laser Doppler fluxmétrique (LDF) est une méthode d'examen non invasive et d'une extraordinaire sensibilité (Hofírek et *al.*, 2004). Elle peut être utilisée pour surveiller par monitoring les changements dans la microcirculation périphérique cutanée (Hofírek et *al.*, 2004). Cette technique utilise un faisceau laser monochromatique de faible énergie. Ce faisceau pénètre dans le tissu et, en fonction des propriétés du tissu pénétré, il sera réfléchi et enregistré par un capteur sensible, puis analysé en utilisant l'effet Doppler (Mayrovitz et Groseclose, 2002). Le laser Doppler fluxmétrique détecte le mouvement des globules rouges dans la microcirculation, soit dans les artérioles, les veinules et les capillaires avec une surface de section transversale de 0,002 - 0,008 mm² (Prázný et Skrha, 2000 ; Hofírek et *al.*, 2004). Les érythrocytes sont particulièrement détectés, ils se déplacent à une vitesse de 0,01-10 mm/s. En général, la pénétration de base du laser Doppler fluxmétrique est d'environ 1,5 mm de profondeur.

La microcirculation cutanée est organisée en deux plexus horizontaux : un superficiel situé à 1,0-1,5 mm environ sous la surface de la peau et un plus profond dans le domaine de la connexion entre le derme et l'hypoderme. Les artérioles ascendantes et les veinules descendantes se ramifient dans les deux plexus (Hofírek et *al.*, 2004). Le LDF permet de mesurer l'intensité totale du flux sanguin et l'intensité des vagues d'impulsions individuelles.

Dans notre étude, le système de mesure laser Doppler Périflux 5010 (Perimed, Crapeyron, France) a été utilisé pour enregistrer en continu la température locale de la peau ou local skin temperature (Tsk) et le micro débit sanguin cutané ou skin blood flow (SkBF). Cette méthode a une haute résolution temporelle et a été spécialement conçue pour l'étude SkBF à une longueur d'onde de 780 nm spécifique de la microcirculation cutanée, et une profondeur de pénétration dans la peau entre 0,5 et 1 mm (**Figure 30**). Le système mesure la perfusion de la microcirculation cutanée locale accomplie par les artérioles et les anastomoses artério-veineuses. Le dispositif est constitué d'une unité de mesure avec deux sondes thermostatiques et un ordinateur qui permet l'évaluation des enregistrements. Le LDF a aussi permis d'enregistrer en continu et en parallèle la température locale de la peau en degrés Celsius (°C) et le micro débit sanguin cutané en

unités arbitraires de perfusion (PU). Les enregistrements laser Doppler ont été effectués par notre collègue Nathalie Loos de l'UPJV.

Les enregistrements ont été réalisés au niveau des deux côtés du visage simultanément et au même endroit chez tous les volontaires.

Les mesures Doppler transcrânien et laser Doppler fluxmétrique ont été effectuées simultanément sur les mêmes sujets et aux mêmes conditions d'exposition.

L'appareil a été calibré avant chaque session. L'unité de perfusion arbitraire (PU) était directement liée à une norme standard de la motilité physique, qui est basée sur le signal produit par le mouvement brownien dans une suspension à 0,5% de microsphères de polystyrène de 0,48 μm de diamètre à 20 ° C (la valeur normale : 250 ± 5 PU).

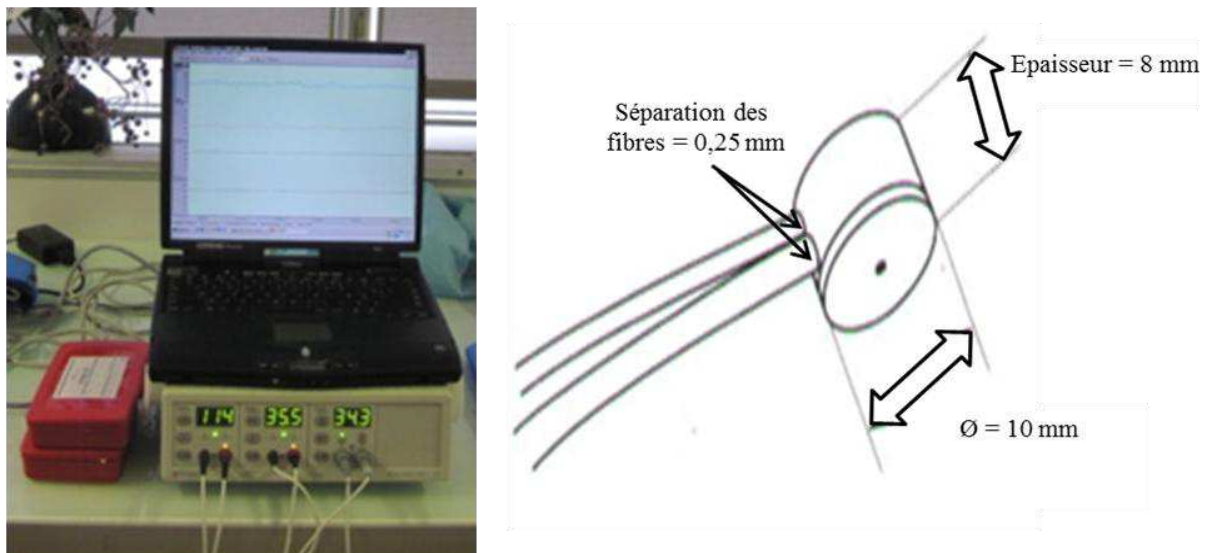


Figure 30. Le dispositif laser Doppler fluxmétrique (LDF) utilisé dans notre étude et les caractéristiques techniques des sondes laser.

IV.1 Le protocole expérimental de l'étude LDF

Une période de repos d'au moins 30 minutes a été imposée au volontaire de sorte que la température cutanée locale T_{sk} soit stabilisée avant que les mesures du SkBF ne débutent. Il a été demandé au sujet de ni parler, ni sourire, afin que le signal laser Doppler ne soit pas perturbé. Toutes les sources de bruit et de distraction (musique, conversations à proximité, etc.) ont été exclues. Le sujet a été invité à se détendre,

d'éviter toute activité mentale intense et de rester dans un état d'éveil calme en gardant les yeux ouverts.

Les sondes utilisées pour l'acquisition de la Tsk et du SkBF à la fois, sont des sondes laser Doppler thermostatiques (PROBE 457, Perimed, France). Elles ont été appliquées sur la joue juste en amont du lobe de l'oreille sur la partie de la peau glabre à 1 cm en avant du lobe de l'oreille), sur les côtés controlatéral (côté droit contrôle non exposé du visage) et ipsilatéral (côté gauche exposé aux ondes RF) (**Figure 31**). Les sondes ont été fixées fermement à l'aide des adhésifs double-face (PF 105-3, Perimed) translucides spécifiques afin d'éviter une vasoconstriction locale et laisser passer le rayonnement laser (longueur d'onde de 780 nm). La surface de la peau a été préalablement nettoyée à l'alcool pour éliminer le sébum.

Chaque sonde est formée de deux fibres optiques, l'une applique le faisceau laser sur le tissu, tandis que l'autre capture le faisceau rétrodiffusé à partir du tissu et l'achemine vers des photo-détecteurs pour être converti en un signal électronique recueilli sur l'écran de l'ordinateur. Les mesures de débit ont été couplées à des enregistrements de température simultanément, la sonde thermostatique a été intégrée dans le cylindre miniature de la sonde laser Doppler (enveloppée d'une isolation de protection noire, de diamètre : 10 mm, d'épaisseur : 8 mm; et avec une séparation des fibres: 0,25 mm) (**Figure 30**). Egalement, ces sondes ont été utilisées pour mesurer la perfusion sanguine au cours d'un test d'échauffement locale effectué à la fin du protocole et dans lequel le système thermostatique réchauffe la zone de tissu sous la sonde (soit sur 1 cm de diamètre).

Le protocole consiste à effectuer des mesures continues de débit et de température cutanées au cours des 2 sessions expérimentales ('sham' et 'réelle') randomisées et en double-aveugle. Chaque session comportait trois périodes principales. Pendant la première période de pré-exposition, une mesure contrôle de référence a été réalisée 5 minutes avant la période d'exposition. Ensuite, durant les 20 min d'exposition, une série de cinq mesures a été effectuée à la 1^{ère}, 5^{ème}, 10^{ème}, 15^{ème} et 20^{ème} minute. Enfin, au cours de la période post-exposition qui a duré 20 min, 5 autres mesures ont été effectuées au même moment que celles de l'exposition.

A la fin de l'étude, un test d'échauffement a été réalisé 25 minutes après la fin de l'exposition en chauffant localement les deux côtés du visage localement par le biais de la

sonde laser thermostatique à 44 ° C pendant 1 minute, suivi d'une période de 30 minutes pour le retour à l'état initial. Ce test d'hyperthermie induit une hyperémie locale, qui reflète la capacité des microvaisseaux à se dilater (réserve vasculaire) en réponse au chauffage (Minson, 2010), le tonus vasoconstricteur étant complètement aboli à cette température. Cette augmentation précoce de la perfusion est stable pendant quelques minutes. Ce pic de perfusion précoce est lié à l'activité nerveuse sensorielle locale, et non à l'activité endothéliale systémique (par exemple, par l'intermédiaire de l'oxyde nitrique), qui apparaît plus tard («plateau») pendant la vasodilatation prolongée, induite par la chaleur (Charkoudian, 2003 ; Roustit et Cracowski, 2012 ; Boccalon, 1996 ; Cracowski et *al.*, 2006).

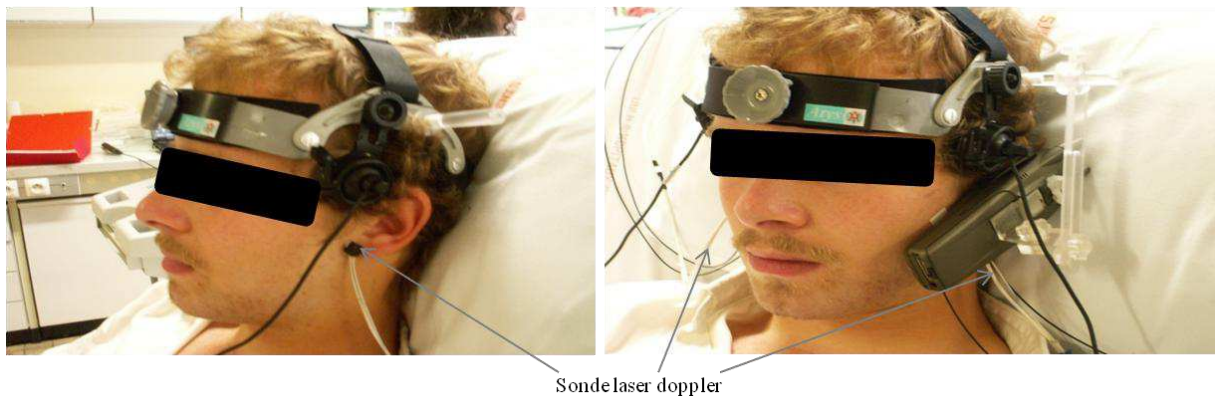


Figure 31. L'emplacement des deux sondes laser Doppler thermostatiques appliquées sur le visage à proximité des lobes d'oreilles sur la partie de la peau glabre.

IV.2 Analyse des signaux LDF

Les données ont été enregistrées à une fréquence d'échantillonnage de 32 Hz. Elles ont été sauvegardées puis analysées par un programme approprié (Perimed, version 2.10). Les données de sortie ont été exportées et traitées dans Microsoft Excel puis dans le logiciel de GraphPad Prism (version 5.02, GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Les analyses de variance (ANOVA) et les analyses post-hoc ont été effectuées avec le logiciel SAS (version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC). Pour l'analyse des valeurs de référence, un modèle ANOVA mixte avec interception aléatoire a été utilisé pour étudier une possible relation entre les conditions d'exposition (exposition 'sham' ou exposition 'fictive'), le

côté du visage (côté gauche exposé/côté droit contrôle) et le SkBF principal paramètre physiologique mesuré. De plus, des paramètres en relation avec le SkBF ont été calculés : l'aire sous la courbe (ASC) et la valeur maximale (Max) enregistrée au cours des 20 minutes d'exposition qui peuvent fournir des indices précis sur l'évolution de la circulation sanguine cutanée dans le temps. Le SkBF relatif est exprimé en unités de perfusion (PU), qui correspond au nombre de cellules du sang dans le volume mesuré multiplié par la vitesse moyenne de ce dernier.

V ELECTROENCEPHALOGRAPHIE

L'EEG est une technique d'enregistrement de l'activité électrique du cerveau recueillie à l'aide d'électrodes placées directement sur le scalp. C'est une méthode non invasive et indolore. L'activité physiologique du cerveau engendre un signal électrique permanent à la surface du cuir chevelu, ce signal est de très faible amplitude de l'ordre d'une centaine de microvolts. L'électroencéphalographe est l'appareil d'enregistrement de cette activité électrique, en sortie le tracé obtenu est l'électroencéphalogramme (EEG).

Le déroulement d'un enregistrement EEG s'effectue dans une pièce calme et peu éclairée. Un bonnet sur lequel sont fixées les électrodes est placé sur la tête du sujet. La localisation des électrodes est standard et définie par le système international 10-20 (Jasper, 1958).

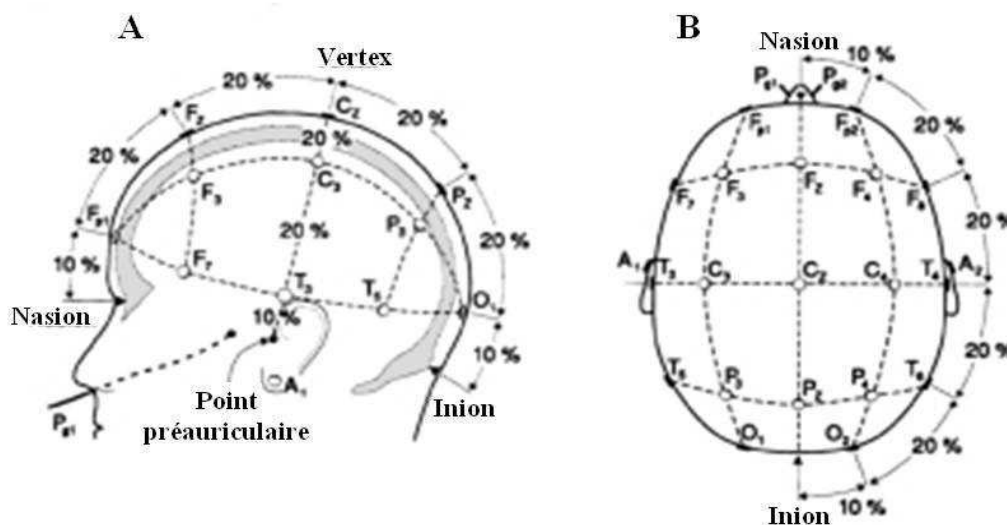


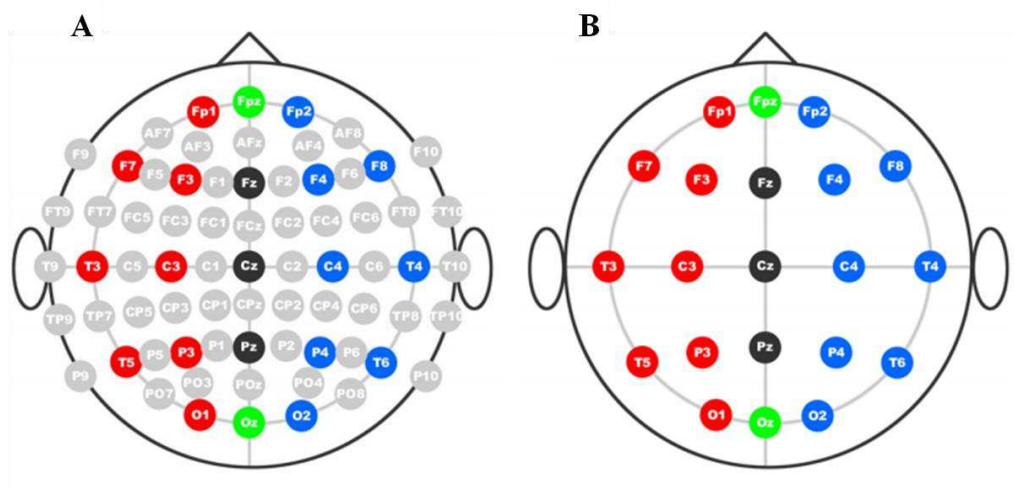
Figure 32. Représentation du montage des électrodes selon le Système International 10-20 sur l'hémisphère gauche (A) et vue de dessus (B). (D'après Jasper, 1958).

Le "Système International 10-20" préconise une disposition normalisée des électrodes fréquemment utilisées. Chaque électrode est identifiée par une lettre codant sa position par rapport aux régions cérébrales et un numéro ou la lettre z qui définit l'hémisphère (**Figure 32**) (Jasper, 1958). Les lettres F, T, C, P, et O indiquent respectivement les régions Frontale, Temporale, Centrale, Pariétale et Occipitale. Les numéros pairs (2, 4, 6 et 8) correspondent à l'hémisphère droit et les numéros impairs

(1, 3, 5 et 7) à l'hémisphère gauche. La lettre z indique les électrodes situées sur la ligne médiane.

Les positions sont calculées en termes de distances relatives (10 ou 20%) par rapport à deux axes principaux : l'axe antéro-postérieur (du nasion à l'inion, le vertex est à mi-distance) et l'axe coronal (entre les points auriculaires gauche et droit, le vertex est à mi-distance).

Le Système 10-20 compte 21 électrodes. La position d'électrodes supplémentaires (jusqu'à 50 de plus) est en général définie par rapport aux positions des électrodes appartenant à ce système et connue par le système international étendu 10-10 (Figure 33).



**Figure 33. Le système international 10-10 (A) est étendu du système initial 10-20 (B).
(D'après Trans-cranial Technologies, 10/20 System Positioning)**

Un gel conducteur s'applique entre les électrodes et le scalp afin de diminuer l'impédance. L'impédance électrique mesure l'opposition d'un circuit électrique au passage d'un courant alternatif sinusoïdal ; en effet, elle représente la résistance au passage du courant au travers du circuit électrique. Elle se mesure en Ohms (Ω). Dans un enregistrement EEG, plus l'impédance est basse, plus le rapport signal sur bruit est grand. En général, un signal enregistré avec une impédance inférieure à 5 k Ω est considéré comme satisfaisant. Au cours de la préparation de l'examen, l'impédance de chaque électrode est contrôlée et optimisée afin d'être en dessous du seuil de 5 k Ω .

Le signal capté par chaque électrode est amplifié et enregistré en temps réel par un programme d'acquisition comportant un amplificateur. Le taux d'échantillonnage

conditionne la présence de fréquences EEG à enregistrer. Pour acquérir des données sur les fréquences EEG élevées, le taux d'échantillonnage de l'enregistrement doit être très élevé. En fait, la fréquence maximale repérable des signaux contenus dans l'EEG sera de la moitié du taux d'échantillonnage selon le critère de Nyquist (Nyquist, 1928).

V.1 Perturbations du signal EEG

Lors de l'enregistrement EEG, l'objectif est de recueillir uniquement le signal qui correspond aux activités cérébrales du sujet. Toutefois, plusieurs perturbations du message électrique peuvent se produire. Les principales sont :

- Les clignements des yeux et les mouvements oculaires qui produisent des signaux de grande amplitude (plus de 100 μ V pour les clignements) et de basse fréquence. Ces artefacts sont visibles principalement sur les électrodes frontales. Ils sont généralement contrôlés par une consigne explicite donnée au sujet et un point de fixation du regard pendant l'expérimentation. Après, dans les analyses ces artefacts seront éliminés par rejet des segments ou bien corrigés par l'algorithme PCA (*Principal component analysis*).
- Les activités musculaires dont principalement les muscles faciaux et les muscles de la nuque sont leurs principaux acteurs. Ces muscles peuvent engendrer des perturbations qui s'étendent sur une large plage de fréquence et notamment sur plusieurs régions. Par exemple, si la mâchoire est serrée, des perturbations seront visibles sur les électrodes temporales, si le front est plissé sur les frontales, si le sujet a des tensions musculaires de la nuque les signaux des électrodes occipitales seront perturbés, etc. L'élimination de ce type d'artefact reste très difficile car il nécessite une détection sur des électrodes bien déterminées et à des moments précis mais pas durant la totalité de l'enregistrement.
- Les interférences électromagnétiques qui ont généralement le matériel électrique comme source pourront aussi perturber le signal EEG. A la suite, des interférences qui ont des fréquences de 50 Hz peuvent apparaître dans

le signal EEG. Apparemment, elles peuvent être facilement filtrées à l'aide des filtres passe-bas.

- En plus, dans le cas de notre étude, d'éventuelles interférences entre les signaux EEG et les RF de la source d'exposition pourraient avoir lieu. Pour tester ce type d'interférence, un mannequin de tête (« fantôme ») en polystyrène a été fabriqué pour simuler une chaîne EEG et par suite tester les perturbations possibles des signaux EEG par les RF du téléphone mobile utilisé.

V.2 Le protocole expérimental de l'étude EEG

Les données EEG ont été enregistrées en utilisant des casques BrainCap (EASYCAP Products GmbH, Herrsching, Allemagne) de deux tailles 56 et 58 cm. Chaque casque comportait 29 électrodes (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FC5, FC1, FC2, FC6, T7, C3, Cz, C4, T8, CP5, CP1, CP2, CP6, P7, P3, Pz, P4, P8, PO3, PO4, O1 et O2) passives placées selon le système international étendu 10/10. L'EEG a été enregistré par rapport à une référence en position AFz et l'électrode de terre a été placée sur l'épaule droite du volontaire. La fréquence d'échantillonnage était de 1000 Hz. Le signal a été filtré au cours de l'acquisition par un filtre passe-haut de 0,016 Hz et un filtre passe-bas de 250 Hz. L'acquisition des données a été réalisée à l'aide de l'amplificateur BrainAmp MR (Brain Products GmbH, Munich).

Trois dérivations bipolaires ont été utilisées pour surveiller les mouvements oculaires : une électrode au-dessous de l'œil droit pour les mouvements oculaires verticaux (MOVb) ou clignements et deux électrodes placées au niveau des canthi externes des deux côtés droit et gauche pour les mouvements horizontaux (MOHd et MOHg).

En plus de l'EEG, l'électrocardiogramme (ECG) et la réponse électrodermale (RED) ont été simultanément enregistrés à l'aide du système BIOPAC MP150 (modules : ECG100C et GSR100C).

Le volontaire a été invité à rincer la bouche avec de l'eau, puis à s'installer dans une chaise et se reposer pendant 5 min durant lesquelles une explication détaillée du protocole lui a été fourni suivi par sa signature du 'formulaire de consentement éclairé'. Avant de

poser le casque EEG, un premier échantillon de salive a été recueilli à l'aide d'une salivette (Cortisol-Salivette® SARSTEDT, Nümbrecht) pour doser ultérieurement le cortisol et la caféine salivaires. Un deuxième échantillon de salive a été récupéré après la fin des enregistrements EEG. Chaque fois, la salivette a été maintenue dans la bouche du volontaire 4 min environ.

Afin de choisir la taille du casque la plus appropriée, la circonférence de la tête du volontaire a été mesurée. La peau sous l'œil droit, au niveau des canthi externes, de l'épaule droite, de la base du cou et du bras gauche était nettoyée par un gel (Nuprep®, Skin Prep gel, Weaver and comp.) qui grâce à sa formule abrasive, améliore la conductivité et baisse ainsi efficacement l'impédance. En plus, il élimine une hypersudation éventuelle, nettoie la couche supérieure de la peau et l'humidifie sans l'irriter. Les traces du gel ont été ensuite éliminées par de l'alcool. Après, le casque choisi a été posé sur la tête du volontaire et les électrodes des mouvements oculaires horizontaux et verticaux et de terre ont été collées sur la peau à l'aide d'un micropore. Un gel conducteur (Electro Gel, ELECTRO CAP CENTER B.V., Nieuwkoop, Netherlands) a été appliqué entre les électrodes du casque et le scalp. Il a été appliqué aussi entre les électrodes externes au casque (MOVb, MOHd, MOHg et l'électrode de terre) et la peau. Après, le volontaire a été installé dans la chambre d'enregistrement afin de vérifier les impédances. L'expérience a été menée dans une pièce faiblement éclairée et électriquement blindée (cage de Farad 7). Les volontaires ont été installés dans un fauteuil confortable. Dans un premier temps, les impédances des électrodes de référence et de terre ont été vérifiées. Elles ont été maintenues inférieures à 5 k Ω . Après, les impédances des autres électrodes ont été vérifiées et maintenues à leur tour inférieures à 5 k Ω .

Les électrodes ECG et RED ont été ensuite placées. Deux électrodes ont été utilisées pour l'acquisition de l'ECG, une était posée à la base du cou, au-dessus de la clavicule droite et l'autre sur le bras gauche. Quant aux mesures RED, elles ont été réalisées à l'aide de deux électrodes enroulées au niveau de la deuxième phalange de l'index et du majeur de la main gauche non dominante (les volontaires étaient tous droitiers). Un gel conducteur (BIOPAC Electrode GEL1) a été appliqué entre les électrodes ECG et RED et la peau pour une bonne conductance des signaux recueillis.

Des instructions ont été communiquées aux volontaires pour le bon déroulement de l'expérimentation et ceci avant de débiter les enregistrements, afin d'avoir le moins

d'artefacts possibles. Le regard du sujet devrait être orienté vers un écran qui était placé à 1 mètre devant lui afin de garder une direction des yeux bien définie et unique pour tous les volontaires. Il a été invité à fixer son regard sur un carré blanc au centre de l'écran pendant les périodes yeux ouverts et à cligner le moins possible. De plus, le volontaire a eu comme consigne d'être dans un état de relaxation et d'éviter les contractions musculaires surtout au niveau des muscles faciaux et ceux du cou. De plus, il ne devait pas serrer les mâchoires pendant toute la période de l'expérimentation. Pendant la période yeux fermés, il a été chargé de garder la même position de la tête et de rester dans un état d'éveil.

Chaque volontaire a participé à deux sessions d'enregistrement définies par un ordre croisé et randomisé, et réalisées en double-aveugle. Ni le volontaire, ni l'expérimentateur n'étaient au courant du type d'exposition. Pour le même sujet, les deux sessions ont été séparées d'une semaine et se sont déroulées au même fuseau horaire (les deux sessions le matin ou bien les deux l'après-midi).

Chaque session expérimentale comportait 3 périodes principales : la période de pré-exposition, d'exposition et de post-exposition. Les deux sessions ne diffèrent que par le type d'exposition. Dans une session, le téléphone 'sham' a été utilisé et dans l'autre le téléphone 'réel'. Chaque période était composée d'un nombre déterminé de blocs d'enregistrement. La période de pré-exposition en comportait deux, l'exposition trois et la post-exposition deux blocs. Chaque bloc avait une durée de 8 min 45 s et était formé de 3 sous-périodes : un essai RED de 2 min 45 s avec 10 stimuli sonores (le stimulus sonore : 60 dB, 1000 Hz et d'une durée de 0,3 s) toutes les 15 s, 3 min d'enregistrement EEG d'éveil yeux ouverts (**Annexe – Figure 1**) et 3 min d'enregistrement EEG d'éveil yeux fermés (**Annexe – Figure 2**). Chaque période de pré-exposition et de post-exposition a duré 17 min 30 s, et celle de l'exposition 26 min 15 s.

Les impédances des électrodes ont été enregistrées au début de chaque bloc. Elles ont été maintenues au-dessous de 5 k Ω .

Des instructions sonores ont été envoyées au volontaire à l'aide de deux haut-parleurs placés des deux côtés de l'écran. Elles ont été enregistrées au préalable par l'expérimentateur pour informer les volontaires du début de l'enregistrement, et quand il doit ouvrir ou fermer les yeux. Elles ont été programmées à l'aide du logiciel de stimulation Omnistim (wstimulat2/OmniStim) développé par Laurent HUGUEVILLE (Cenir/ICM/EEG), et utilisé pour synchroniser les systèmes d'acquisition, pour envoyer

des stimulations électriques, images, ou des sons dans le cas de notre protocole (instructions et stimuli sonores), il possède une très bonne précision temporelle.

Au début de chaque bloc d'enregistrement, l'instruction était : « Début d'enregistrement, fixer le point de l'écran », au début de la période EEG yeux ouverts, le volontaire entendait : « Garder les yeux ouverts » et au début de la période EEG yeux fermés « Fermer les yeux ». A la fin du bloc, le volontaire a été informé par l'instruction : « fin de l'enregistrement ». Le participant avait droit à une minute de repos à la fin de chaque bloc, le temps d'enregistrer les fichiers, de faire les mesures d'impédance et de lancer le bloc d'enregistrement suivant.

Sur les fichiers enregistrés, 14 marqueurs ont été générés lors de l'acquisition des données EEG et BIOPAC simultanément et à chaque fois que le volontaire entendait une instruction ou un stimulus sonores. Ces marqueurs ont permis de synchroniser les fichiers EEG et BIOPAC.

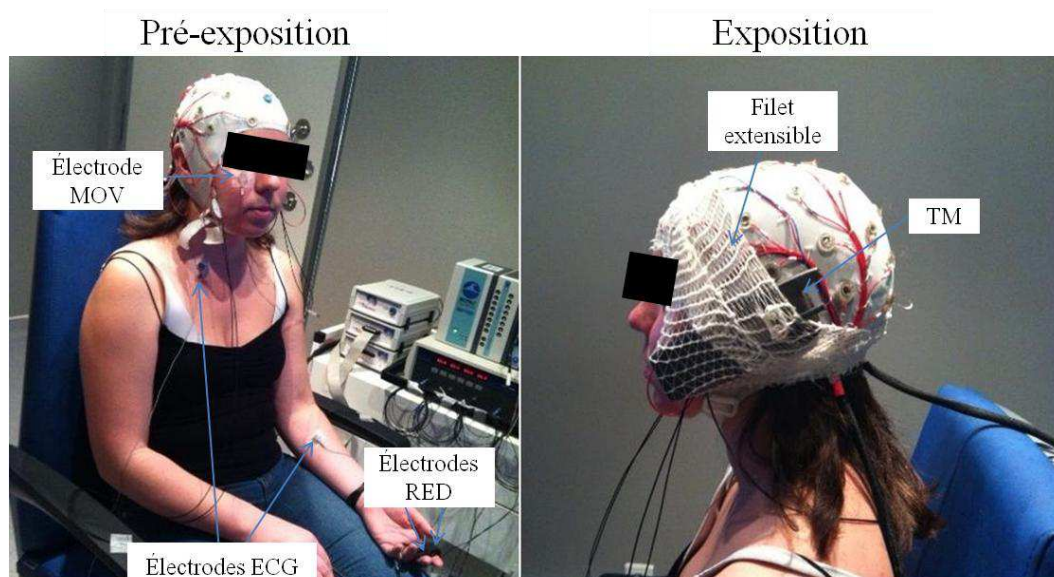


Figure 34. Un volontaire pendant la période Pré-exposition et Exposition de l'étude EEG. On voit l'emplacement des électrodes ECG, RED, MOV et la position du téléphone à l'aide d'un filet extensible pendant l'exposition.

Avant le début de la période d'exposition, le téléphone a été placé sur l'oreille gauche du volontaire à l'aide d'un bandage tubulaire extensible (**Figure 34**). Il a été maintenu pendant les 3 blocs de l'exposition et enlevé à la fin de l'exposition qui a duré 26 min 15 s.

En plus, la température cutanée a été mesurée par quatre sondes de température optiques. Elles ont été appliquées sur la peau, deux de chaque côté sur la joue : au niveau

de la partie de la joue gauche (côté exposé) qui sera en contact avec le téléphone mobile lors de l'appel et deux sondes au même endroit mais sur le côté droit (côté contrôle).

V.3 Analyse des données

Les données EEG et BIOPAC ont été enregistrées en continue pendant chaque bloc (8 min 45 s). Pendant l'acquisition des données, les marqueurs générés simultanément sur les deux fichiers ont permis de les fusionner ultérieurement dans un seul.

Les analyses ont été réalisées dans un système Linux et les données ont été affichées dans MUSE qui est un logiciel open-source dédié à la visualisation interactive des données électrophysiologiques développé par Jean-Didier LEMARECHAL (Cenir/ICM/EEG) et utilisé à la plateforme d'analyse à l'ICM.

En premier temps, les deux fichiers EEG et BIOPAC du même bloc ont été fusionnés en un seul fichier comme suit :

Les fichiers EEG et BIOPAC aux formats *BRAINAMP* et *BIOPAC* respectivement ont été convertis vers le format *LENA* (format standard employé dans les programmes d'analyse et de visualisation à la plateforme d'analyse au Cenir) à l'aide du programme '**multiconv**' :

```
Foreach f (*.vhdr)
multiconv -s $f --output- format LENA
end
```

Chaque session expérimentale était composée de 7 blocs d'enregistrement, dans chaque bloc les deux fichiers EEG et BIOPAC après conversion étaient nommés respectivement :

```
volontaire_N°du volontaire_s N° de la session_000 N° du bloc d'enregistrement.lena
volontaire_N°du volontaire_s N° de la session_000 N° du bloc d'enregistrement _BIOPAC.lena
```

Par exemple pour le volontaire N° 1, session N°1, bloc N°1 :

Fichier EEG : **volontaire_1_s1_0001.lena**

Fichier BIOPAC : **volontaire_1_s1_0001_BIOPAC.lena**

Ainsi chaque session comportait 7 fichiers EEG et 7 fichiers BIOPAC :

volontaire_*_s[1-2]_000[1-7].lena

volontaire_*_s[1-2]_000[1-7]_BIOPAC.lena

Les fichiers EEG et BIOPAC du même bloc ont été convertis en un seul fichier au préfixe DIFF_ :

Par exemple les fichiers EEG et Biopac pour le volontaire 1, la session N°1 et le bloc N°3 :

Fichier EEG : **volontaire_1_s1_0003.lena**

Fichier BIOPAC : **volontaire_1_s1_0003_BIOPAC.lena**

} **DIFF_volontaire_1_s1_0003.lena**

Un ensemble de scripts a été utilisé pour synchroniser les fichiers EEG et BIOPAC et les fusionner dans un seul fichier 'DIFF_' et ensuite détecter les artefacts produits par les clignements et l'activité musculaire, et enfin pour faire les analyses par les calculs temps-fréquence et la puissance spectrale des différentes bandes de fréquences étudiées.

IV.3.1 Les scripts d'analyse dans MATLAB

L'ensemble des fichiers pour tous les volontaires ont été placés dans un dossier 'RAW_DATA'. Le traitement des données a été réalisé à l'aide de scripts préparés préalablement et conçus pour détecter les artefacts et analyser les données EEG et ECG.

- Le script 'Convert' (**Figure 35**) : les marqueurs envoyés sur les fichiers EEG et BIOPAC pendant l'acquisition ont été nommés par des lettres. Afin de donner une nomination pratique qui permet de détecter les sous-périodes dans un bloc, des marqueurs ont été créés à partir de ceux présents dans la piste technique à l'aide du programme **dataHandler**. Ils ont été renommés comme suit : BetD en RED (début du bloc), C en son (stimulus sonore), BetG en YO (début de l'EEG d'éveil yeux ouverts), BetF en YF (début de l'EEG d'éveil yeux fermés), H en END (la fin du bloc). Le marqueur B était en plus utilisé pour synchroniser les fichiers EEG et BIOPAC en ajoutant un marqueur 'sync' au niveau des marqueurs RED (B et D), YO (BetG) et YF

(BetF) (**Annexe - Figure 3**). Ce qui a permis de fusionner les deux fichiers dans un seul nommé par un préfixe 'DIFF_' qui précède le nom initial du fichier déterminé selon le N° du volontaire, de la session et de l'ordre du bloc d'enregistrement. Ce script a été appliqué une seule fois pour les 7 blocs d'une session expérimentale et nous a donné en sortie 7 fichiers 'DIFF_' correspondants aux 7 blocs d'enregistrements.

```
alias dh dataHandler_dev -r
cd RAW_DATA

\cp -f -dpr *.lena ..

cd ..

# Creation marqueurs
foreach ds (volontaire_*_s[1-2]_000[1-7].lena volontaire_*_s[1-2]_000[1-7]_BIOPAC.lena)
  dh -adm "sync=B|H" $ds
  dh -adm "son=C" $ds
  dh -adm "YF=B&F" $ds
  dh -adm "Y0=B&G" $ds
  dh -adm "RED=B&D" $ds
  dh -adm "END=H" $ds
end

# Synchronisation BIOPAC/BRAINAMP
foreach ds (volontaire_*_s[1-2]_000[1-7].lena)
  injectSensorGeometry ${ds} -pol ~/.//datalinks/CASQUES/casque11/Mesures/casque11.eeg -overwrite
  dh -diff "+MOV Fp2 MOVb MOH MOHd MOHg" $ds -undo
  set bio = `echo $ds | sed "s/\.lena/_BIOPAC.lena/"`
  echo "Synchronizing " $bio "to DIFF_" $ds
  dh -amm $bio sync sync DIFF_$ds
end
```

Figure 35. Le script 'convert' pour renommer les marqueurs, synchroniser les fichiers EEG et BIOPAC et les fusionner dans un seul ayant la même nomenclature du fichier EEG initial avec un préfixe 'DIFF_' déterminé dans le script.

- Le script 'BLINK' (**Figure 36**) : a été créé pour avoir les électrodes oculaires différentielles MOV (mouvements oculaires verticaux) et MOH (mouvements oculaires horizontaux) à partir des électrodes bipolaires placées sous l'œil au niveau des canthi externes par le programme **dataHandler**. Les clignements ont été par suite détectés sur le canal MOV. Chaque clignement a été délimité par deux marqueurs BLINK et un marqueur BL1 pour le début et un autre marqueur BL2 pour la fin du clignement (**Annexe-Figure 4**). La durée du clignement était considérée de 0,4 s. La détection des clignements se faisait automatiquement dans les 7 blocs d'enregistrements d'une session expérimentale à l'aide de ce script.

```
alias dh dataHandler dev -r
foreach ds (DIFF_vol*.lena)
  # Creation voies differentielles
  dh -chtype -eog -ch "MOV MOH" ${ds}
  dh -chtype -eog -ch ECG DIFF_${ds}
  # Récupération des coordonnées des électrodes
  injectSensorGeometry ${ds} -pol ~/.../datalinks/CASQUES/casque11/Mesures/casque11.eeg -overwrite
  dh -diff "+MOV Fp2 MOVb MOH MOHd MOHg" ${ds} -undo
  # Detection
  dh -tm BLINK maxvar -10 -time 0.4 -lpf 30 -ch_strict MOV -color red ${ds}
  dh -adm "BL1=BLINK%2" ${ds} -color blue
  dh -adm "BL2=BLINK%2 1" ${ds} -color blue
end
```

Figure 36. Le script 'BLINK' pour détecter automatiquement les clignements dans les 7 blocs d'une session expérimentale.

- Le script 'MUSCLE' (**Figure 37**) : a été employé pour détecter les artefacts musculaires. Vu qu'ils affectent des régions déterminées, les artefacts musculaires sont donc visibles sur certaines électrodes souvent dans les régions frontales et temporales et ne sont pas présents en permanence comme c'est le cas pour les clignements. Pour cela, s'ils ont existé, ils auront été détectés bloc par bloc et sur l'électrode où ils étaient le plus visible.

Après la première relecture, les électrodes artefactées par une activité musculaire ont été détectées visuellement. Par suite, le script MUSCLE était lancé en déterminant le bloc concerné, le ou les canaux les plus artefactés et le seuil de détection. Par suite, les artefacts musculaires ont été délimités par deux marqueurs MUSCLE et un marqueur MU1 pour le début et un autre marqueur MU2 pour la fin de l'artefact musculaire (**Annexe-Figure 4**). Par défaut, le canal prédéfini était le « F8 » (souvent le plus artefacté) et le seuil de détection était fixé à « 2 ».

- Le script 'Add-Bad-Segment.bash' (**Figure 38**) : a été créé pour ajouter un marqueur BAD_SEGMENT dans la liste des marqueurs dans tous les fichiers 'DIFF_' correspondants aux 7 blocs d'enregistrement de chaque session expérimentale (s1 et s2). Ce marqueur a été ensuite placé manuellement par l'expérimentateur pour délimiter la période de transition entre la condition YO et YF (**Annexe-Figure 5**). Les marqueurs BAD_SEGMENT_START et BAD_SEGMENT_END ont été placés respectivement un peu avant la fermeture des yeux et après la fermeture des yeux une fois que les signaux EEG étaient stabilisés. il a été lancé une seule fois pour chaque session expérimentale (c.à.d. pour les 7 blocs d'enregistrement).

```

# Detection du muscle (choix du canal et du seuil avec muse)
if ($1 == "") then
    echo "Usage: muscle.script dataset [canal] [seuil]"
    echo "      canal par default F8 seuil par default 2"
    exit
endif

alias dh dataHandler_dev -r
set canal="F8"
set seuil=2
if ($2 != "") then
    set canal="$2"
endif
if ($3 != "") then
    set seuil=$3
endif

echo "Detection sur canal " $canal "avec seuil" $seuil
foreach ds ($1)
    dh -tm MUSCLE maxvar -${seuil} -time 0 2 -hpf 10 -ch_strict $canal -color blue ${ds}
    dh -adm "MU1=MUSCLE%2" ${ds} -color blue
    dh -adm "MU2=MUSCLE%2 1" ${ds} -color blue
end

```

Figure 37. Le script 'MUSCLE' pour détecter les artefacts musculaires dans un bloc donné, sur une électrode donnée et à un seuil déterminé par l'expérimentateur. Par défaut, le script détecte les artefacts musculaires sur le canal F8 à un seuil de '2'.

```

for suj in volontaire_*s[1-2]
do
    echo $suj
    cd $suj

    for run in DIFF_volontaire_*_s[1-2]_000[1-7].lena
    do
        echo $run
        dataHandler ${run} -touchmarker "BAD_SEGMENT_START_" -color "#FF00FF"
        dataHandler ${run} -touchmarker "BAD_SEGMENT_END_" -color "#FF00FF"
    done
    cd ..
done

```

Figure 38. Le script 'Add_Bad_Segment' nous a permis d'ajouter les marqueurs BAD_SEGMENT_START et BAD_SEGMENT_END afin de délimiter la période de transition entre les périodes des yeux ouverts et des yeux fermés.

- Le script 'Spectre.bash' (**Figure 39**) : après avoir délimité les artefacts, les calculs temps-fréquence ont été réalisés à l'aide du script 'spectre.bash'. Il a permis de réaliser des calculs temps-fréquence pour les 7 blocs en séparant les périodes YO et YF, les fichiers de sortie sont :

DIFF_volontaire*_s[1-2]_000[1-7]_YF_power.lena

DIFF_volontaire*_s[1-2]_000[1-7]_YO_power.lena

Des marqueurs ont été créés toutes les 4 secondes pour analyser ultérieurement des époques de 4 s en dehors des artefacts déjà délimités.

Un premier marqueur qu'on a nommé « tmp » a été créé toutes les 4 secondes pendant la durée totale du fichier 'DIFF_'. Un autre marqueur « tmp_0 » a été créé seulement entre les marqueurs RED et END pour prendre en considération uniquement la durée du bloc d'enregistrement depuis la première (représentée par le premier marqueur 'RED' sur le fichier DIFF_) jusqu'à la dernière instruction sonore (représentée par le dernier marqueur 'END' sur le fichier DIFF_) entendue par le volontaire.

Un troisième marqueur 'tmp_1' a été créé entre 'RED' et 'END' et en dehors des marqueurs BLINK.

Un quatrième, 'tmp_2' a été créé entre les marqueurs 'RED' et 'END', en dehors des marqueurs BLINK et MUSCLE.

Un dernier marqueur 'tmp_3' a été créé entre 'RED' et 'END', en dehors des marqueurs BLINK, MUSCLE et BAD_SEGMENT.

Par suite, les calculs temps-fréquence ont été réalisés seulement sur les époques de 4 s entre deux marqueurs 'tmp_3' consécutifs, en d'autres termes, les analyses ont considéré les époques de 4 s qui ne comportent ni clignement, ni artefacts musculaires et en dehors de la période de transition entre la condition yeux ouverts et yeux fermés.

L'analyse de temps-fréquence par la transformée de Fourier rapide (en anglais, *Fast Fourier Transform* FFT) a été appliquée dans une fenêtre de temps à -2,5 s avant et 2,5 s après le repère de référence de temps, pour chaque bloc, et au niveau de chaque capteur EEG. Nous avons utilisé l'ondelette de Morlet complexe la plus fréquemment utilisée, ayant un paramètre m de 10 et une fenêtre de Blackman de 100 ms, ce qui entraîne une estimation de la puissance du signal au niveau de chaque échantillon de

temps et à chaque fréquence comprise entre 1 et 20 Hz, avec un pas de fréquence de 1 Hz. Les données de temps-fréquence ont été ensuite moyennées pour les époques dans chaque condition de l'état des yeux, dans chaque bloc, dans chaque session et pour chaque sujet, séparément pour trois périodes de pré-exposition, de l'exposition et de post-exposition.

Les données d'EEG ont été analysées séparément pour les périodes yeux ouverts et yeux fermés qui ont duré trois minutes chacune dans chaque bloc (7 blocs : les deux premiers blocs (blocs 1 et 2) ont constitué la période de pré-exposition, les trois blocs suivants (blocs 3, 4 et 5) ont constitué la période d'exposition et les deux derniers (blocs 6 et 7) ont constitué la période de post-exposition.

Ce script a été lancé une fois pour calculer les temps fréquence des 7 blocs d'une session expérimentale complète, après avoir détecté les différents types d'artefacts dans l'ensemble des blocs d'une session donnée. En sortie, ce script a fourni 14 fichiers, deux pour chaque bloc, un pour la période YO et l'autre pour la période YF.

- Le script 'Spectre2_runs.bash' (**Figure 40**) : a permis de calculer la puissance spectrale à partir des moyennes temps-fréquences calculées par le script 'spectre.bash'. Les puissances spectrales ont été calculées pour les bandes de fréquence : delta (1 - 3 Hz), thêta (4 - 7 Hz) et Alpha (8 - 12 Hz). Les fréquences `freq_start` et `freq_end` ont été changées pour chaque bande de fréquence. Par exemple, pour calculer la puissance spectrale de la bande alpha, les fréquences 'freq_start' et 'freq_end' ont été précisées à la fin du script par l'expérimentateur à 8 et 12 Hz respectivement. Les calculs ont été réalisés pour les 7 blocs d'une session expérimentale et séparément pour les deux conditions de l'état des yeux (YO ou YF). En sortie, ce script fournit 14 fichiers, 7 pour chaque condition des yeux (YO et YF).
- Le script 'detectCardio.bash' (**Figure 41**) : a été créé afin de définir les pics de l'onde R de l'électrocardiogramme, à l'aide des marqueurs 'CARDIO' qui ont été alors placés au niveau de chaque pic. L'intervalle RR entre deux pics R consécutifs a été ensuite déterminé en secondes et ainsi la fréquence cardiaque (FC) a été déterminée d'après la formule : $FC = 60/RR$. Les périodes yeux ouverts et yeux fermés ont été

analysées séparément. Des marqueurs 'CARDIO_YO' et 'CARDIO_YF' ont été créés au niveau des ondes R dans la période YO et YF respectivement (**Annexe – Figure 5**). Ils ont été créés au niveau des ondes R en dehors des périodes contenant des marqueurs 'BLINK' et 'MUSCLE'. Les analyses ont concerné les paires de marqueurs 'CARDIO' consécutifs. Elles ont considéré alors les mêmes périodes d'analyse que celles des données EEG.


```

function spectre {

file=$1
marker=$2

if [ ${marker} == "Y0" ];
then
    MARKER_START="Y0"
    MARKER_END="YF"
elif [ ${marker} == "YF" ];
then
    MARKER_START="YF"
    MARKER_END="END"
else
    echo "Error !!! Y0 ou YF ?"
    exit 1
fi

# marker(tmp) toutes les secondes
dataHandler ${file} -adm "tmp=+0 -4 0" -r
dataHandler ${file} -adm "tmp_0=tmp&${MARKER_START}[${MARKER_END}]" -r

if [ ${marker} == "Y0" ];
then
# on garde uniquement les occurrences qui ne sont ni dans les BLINK ni dans les MUSCLE
    dataHandler ${file} -adm "tmp_1=tmp_0[ -2 4 ]&BLINK[BLINK]~" -r
    dataHandler ${file} -adm "tmp_2=tmp_1[ -2 4 ]&MUSCLE_START_[MUSCLE_END_]~" -r
else
# on garde uniquement les occurrences qui ne sont pas dans les MUSCLE
    dataHandler ${file} -adm "tmp_2=tmp_0[ -2 4 ]&MUSCLE_START_[MUSCLE_END_]~" -r
fi

dataHandler ${file} -adm "tmp_3=tmp_2[ -2 4 ]&BAD_SEGMENT_START_[BAD_SEGMENT_END_]~" -r

# calcul temps-frequence
output=`basename ${file} .lena`_${marker}
/usr/global/fast_tf5-64/bin/fast_tf --power --first_frequency 2 --last_frequency 20 --frequency_step 1
--blackman_win 0.1 --wavelet_m 10 --eeg --marker tmp_3 --begin_analysis -2.5 --end_analysis 2.5
--input_files ${file} --output_file ${output} --rewrite
}

function spectreAllRuns {
marker=$1
for file in DIFF_volontaire*_s[1-2]_000[1-7].lena;
do
    spectre ${file} ${marker}
done
}

spectreAllRuns Y0
spectreAllRuns YF

```

Figure 39. Le script 'spectre.bash' a permis de calculer les temps-fréquences dans les 7 blocs d'enregistrements d'une session expérimentale et d'avoir les résultats séparés pour les périodes Y0 et YF de chaque bloc.

```

# moyenne un spectre dans une bande de frequence pour une periode
function spectre_avg {
input=$1
periode=$2
freq_s=$3
freq_e=$4

# format lena
compute_dev -overwrite -dim FILES ${input}_${periode}.lena -dim average frequency ${freq_s} ${freq_e}
-output_label ${input}_${periode}_${freq_s}_${freq_e} -lena -only_mean

# format txt
compute_dev -overwrite -dim FILES ${input}_${periode}.lena -dim average frequency ${freq_s} ${freq_e}
-output_label ${input}_${periode}_${freq_s}_${freq_e} -txt -only_mean

}

function spectre2 {

Y=$1
freq_start=$2
freq_end=$3

for file in DIFF_volontaire_*_s*_000[1-7]_${Y}_power.lena ;
do

output=`basename ${file} .lena`_avg

compute_dev -overwrite -dim FILES ${file} -dim average time -1 1 -output_label ${output} -lena

done

tmp=`pwd`
pref=`basename $tmp`

compute_dev -overwrite -dim FILES DIFF_volontaire_*_s*_000[1]_${Y}_power_avg.lena -lena -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0001
compute_dev -overwrite -dim FILES DIFF_volontaire_*_s*_000[2]_${Y}_power_avg.lena -lena -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0002
compute_dev -overwrite -dim FILES DIFF_volontaire_*_s*_000[3]_${Y}_power_avg.lena -lena -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0003
compute_dev -overwrite -dim FILES DIFF_volontaire_*_s*_000[4]_${Y}_power_avg.lena -lena -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0004
compute_dev -overwrite -dim FILES DIFF_volontaire_*_s*_000[5]_${Y}_power_avg.lena -lena -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0005
compute_dev -overwrite -dim FILES DIFF_volontaire_*_s*_000[6]_${Y}_power_avg.lena -lena -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0006
compute_dev -overwrite -dim FILES DIFF_volontaire_*_s*_000[7]_${Y}_power_avg.lena -lena -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0007

compute_dev -overwrite -dim FILES ${pref}_${Y}_power_avg_0001.lena -txt -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0001.txt
compute_dev -overwrite -dim FILES ${pref}_${Y}_power_avg_0002.lena -txt -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0002.txt
compute_dev -overwrite -dim FILES ${pref}_${Y}_power_avg_0003.lena -txt -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0003.txt
compute_dev -overwrite -dim FILES ${pref}_${Y}_power_avg_0004.lena -txt -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0004.txt
compute_dev -overwrite -dim FILES ${pref}_${Y}_power_avg_0005.lena -txt -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0005.txt
compute_dev -overwrite -dim FILES ${pref}_${Y}_power_avg_0006.lena -txt -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0006.txt
compute_dev -overwrite -dim FILES ${pref}_${Y}_power_avg_0007.lena -txt -output_label ${pref}_${Y}_power_avg_0007.txt

# 0001
spectre_avg ${pref}_${Y}_power_avg "0001" ${freq_start} ${freq_end}
# 0002
spectre_avg ${pref}_${Y}_power_avg "0002" ${freq_start} ${freq_end}
# 0003
spectre_avg ${pref}_${Y}_power_avg "0003" ${freq_start} ${freq_end}
# 0004
spectre_avg ${pref}_${Y}_power_avg "0004" ${freq_start} ${freq_end}
# 0005
spectre_avg ${pref}_${Y}_power_avg "0005" ${freq_start} ${freq_end}
# 0006
spectre_avg ${pref}_${Y}_power_avg "0006" ${freq_start} ${freq_end}
# 0007
spectre_avg ${pref}_${Y}_power_avg "0007" ${freq_start} ${freq_end}
}

f_s=8
f_e=12

spectre2 Y0 ${f_s} ${f_e}
spectre2 YF ${f_s} ${f_e}

```

Figure 40. Le script `spectre2_runs.bash` a permis de calculer la puissance spectrale des différentes bandes de fréquence dans les 7 blocs d'enregistrements d'une session expérimentale séparément pour les périodes Y0 et YF.

```

import sys
import subprocess

import computeRT

def addMarkers( input, marker, yeux ) :

    if yeux == "YO" :
        expr="tmp1="+marker+"&YO[YF]"
    elif yeux == "YF" :
        expr="tmp1="+marker+"&YF[END]"

    commande=[ "dataHandler_dev", input, "-adm", expr, "-r" ]
    subprocess . call( commande )

    commande=[ "dataHandler_dev", input, "-adm", "tmp2=tmp1&MUSCLE__START__[MUSCLE__END_]~", "-r" ]
    subprocess . call( commande )

    commande=[ "dataHandler_dev", input, "-adm", "tmp3=tmp2&MUJ[MU2]~", "-r" ]
    subprocess . call( commande )

    marker_yeux=marker+" "+yeux
    commande=[ "dataHandler_dev", input, "-adm", marker_yeux+"=tmp3&BAD_SEGMENT__START__[BAD_SEGMENT__END_]~", "-r" ]
    subprocess . call( commande )

    commande=[ "dataHandler_dev", input, "-delm", "tmp1 tmp2 tmp3", "-r" ]
    subprocess . call( commande )

    return marker_yeux

def getTimeWindow( sujet, run ) :
    file=sujet + "/heart_rate/DIFF_" + sujet + '_000' + str( run ) + "_CARDIO_RT.txt"
    fd=open( file, "r" )
    lines=fd.readlines()
    fd.close()

    # get the max
    tw = float( lines[5].split( "\t" )[1] )
    return tw

def detectCardioYeux( sujet, yeux, runs ) :

    marker = "CARDIO"

    for run in runs :

        print 'RUN', run
        input=sujet + '/DIFF_' + sujet + '_000' + str( run ) + ".lena"
        marker_yeux = addMarkers( input, marker, yeux )

        timeWindow = getTimeWindow( sujet, run )
        print timeWindow

        if yeux == "YO" :
            markers = [ "YO", "YF" ]
        else :
            markers = [ "YF", "END" ]

    [ occ, mean, sigma, min, max, middle, median ] = computeRT.computeRT( sujet, run, marker_yeux, timeWindow, markers )

```

Figure 41. Le script 'detectCardio.bash' a été créé pour détecter les pics R de l'ECG en dehors des artefacts (BLINK, MUSCLE et BAD_SEGMENT) séparément pour les périodes YO et YF. Des marqueurs CARDIO_YO et CARDIO_YF ont été ajouté pendant la période YO et YF respectivement.

V.4 Fantôme EEG et interférence avec RF

Pour tester les interférences possibles entre les RF émises par les téléphones mobiles et les signaux EEG enregistrés au cours de l'exposition, nous avons utilisé un mannequin de tête en polystyrène (appelé « fantôme ») qui avait pour but de simuler la chaîne EEG. Certaines électrodes frontales, pariétales et centrales uniformément réparties (Fz, Cz, FC5, CP5, CP6 et FC6) en plus de l'électrode de référence AFz et de terre ont été réparties comme la disposition des électrodes dans le casque EEG. Les électrodes ont été représentées par une pastille conductrice en argent (~ 1cm de diamètre) qui a été ensuite reliée à l'électrode correspondante du casque à l'aide du gel habituel.

Chaque pastille a été reliée à la référence centrale commune par une résistance de 20 k Ω . La pastille de référence a été reliée par une résistance de 5 k Ω à la pastille représentant la terre. La résistance entre les pastilles deux à deux était 8.5 k Ω , entre la terre et la référence 14 k Ω . Ainsi, le fantôme a grossièrement simulé les courants de conduction dans la peau du scalp en reliant les électrodes les plus proches entre elles par des résistances de 20 k Ω en couronne entre les électrodes basses et en étoile entre celles-ci et Cz. Les connexions ont suivi la surface de la sphère pour imiter le courant dans la peau.

Nous avons effectué trois blocs d'enregistrements EEG sur le fantôme : le premier s'est déroulé sans téléphone, le deuxième et le troisième en présence du téléphone 'réel' et 'sham' respectivement (**Figure 42**).

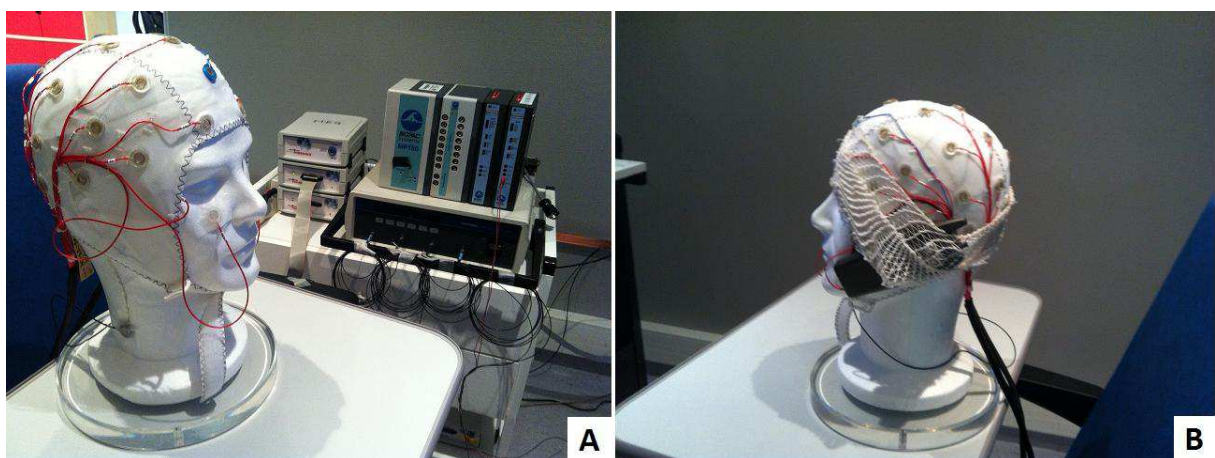


Figure 42. Le fantôme au cours de l'enregistrement EEG sans téléphone (A) et en présence du téléphone 'réel' ou 'sham' (B).

Des analyses de temps-fréquence ont été réalisées sur les signaux enregistrés pendant les trois blocs pour détecter d'éventuelles perturbations. La **Figure 42** montre les résultats de l'analyse. Aucune perturbation n'a été détectée dans les 3 blocs enregistrés en absence et en présence des deux téléphones. Par suite, les enregistrements EEG effectués pendant l'exposition 'sham' et 'réelle' semblent ne pas avoir été perturbés par les RF des téléphones mobiles utilisés dans l'étude.

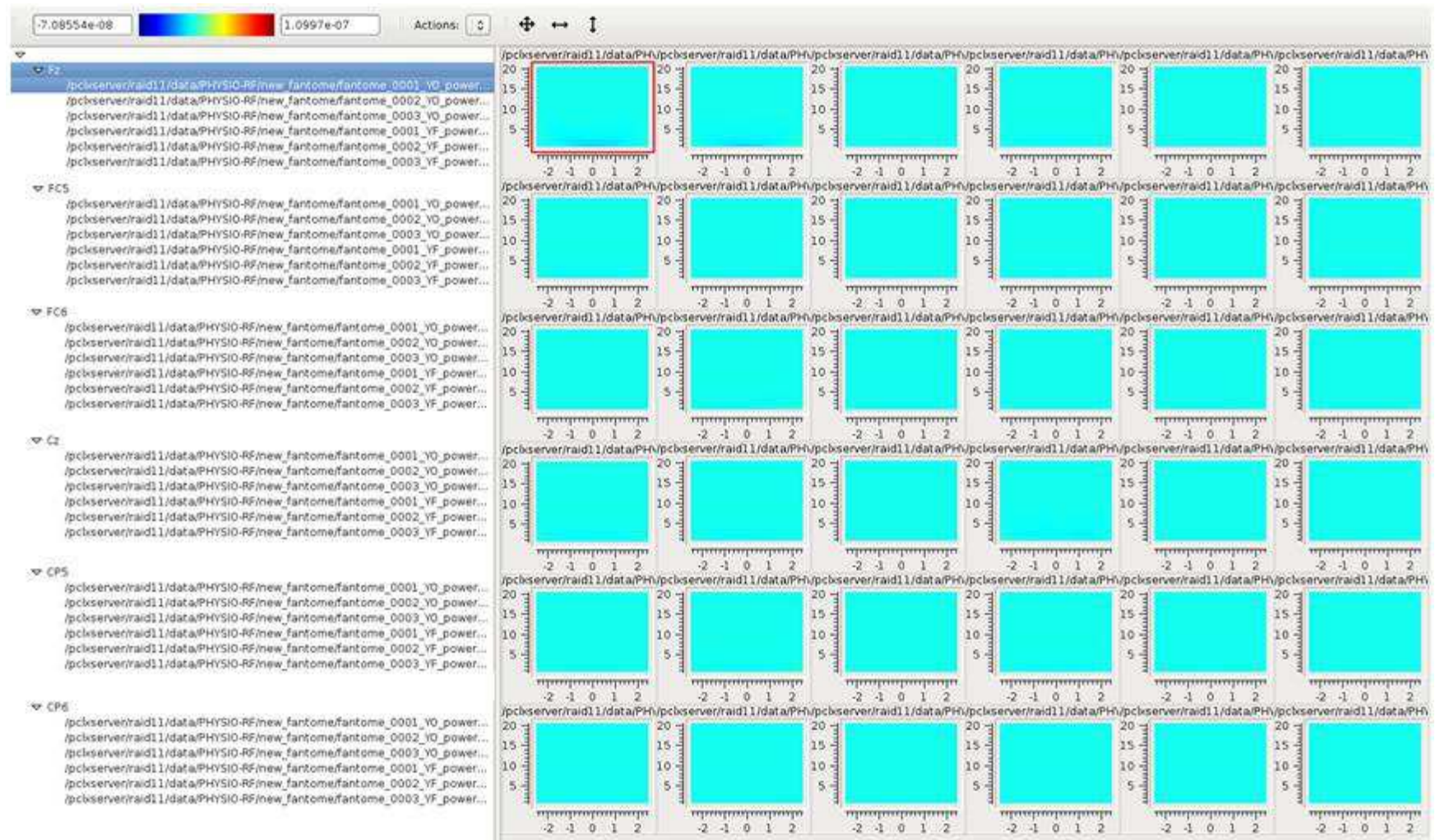
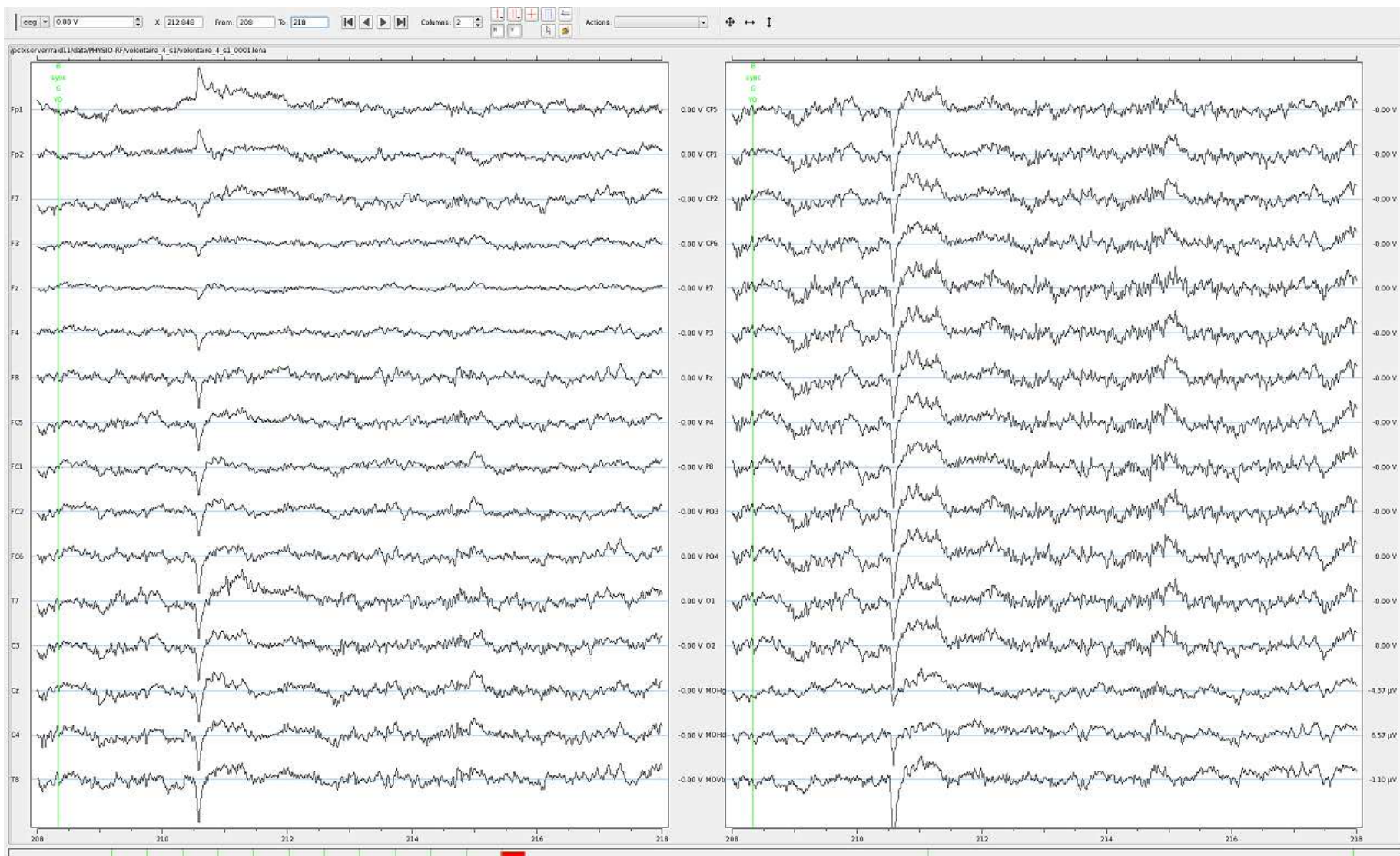
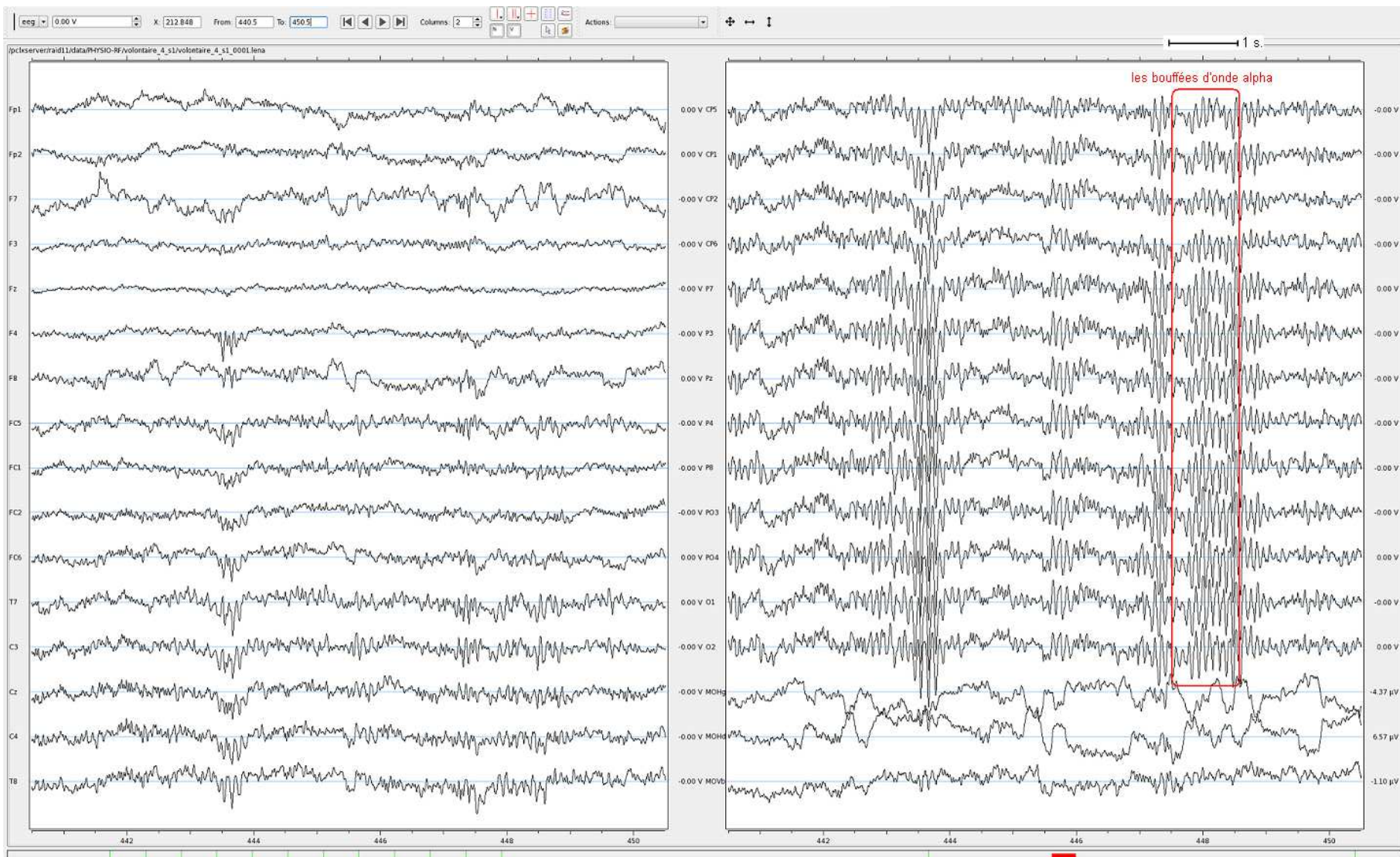


Figure 42. Les analyses temps-fréquence des trois blocs d'enregistrements EEG sur le fantôme. Aucune perturbation n'a été détectée sur les différentes pastilles représentées sur le fantôme (correspondant aux canaux Fz, FC5, FC6, Cz, CP5 et CP6), et à aucune fréquence entre 1 et 20 Hz. (fantome_0001 : sans téléphone ; fantome_0002 : avec téléphone 'réel' et fantome_0003 : avec téléphone 'sham')

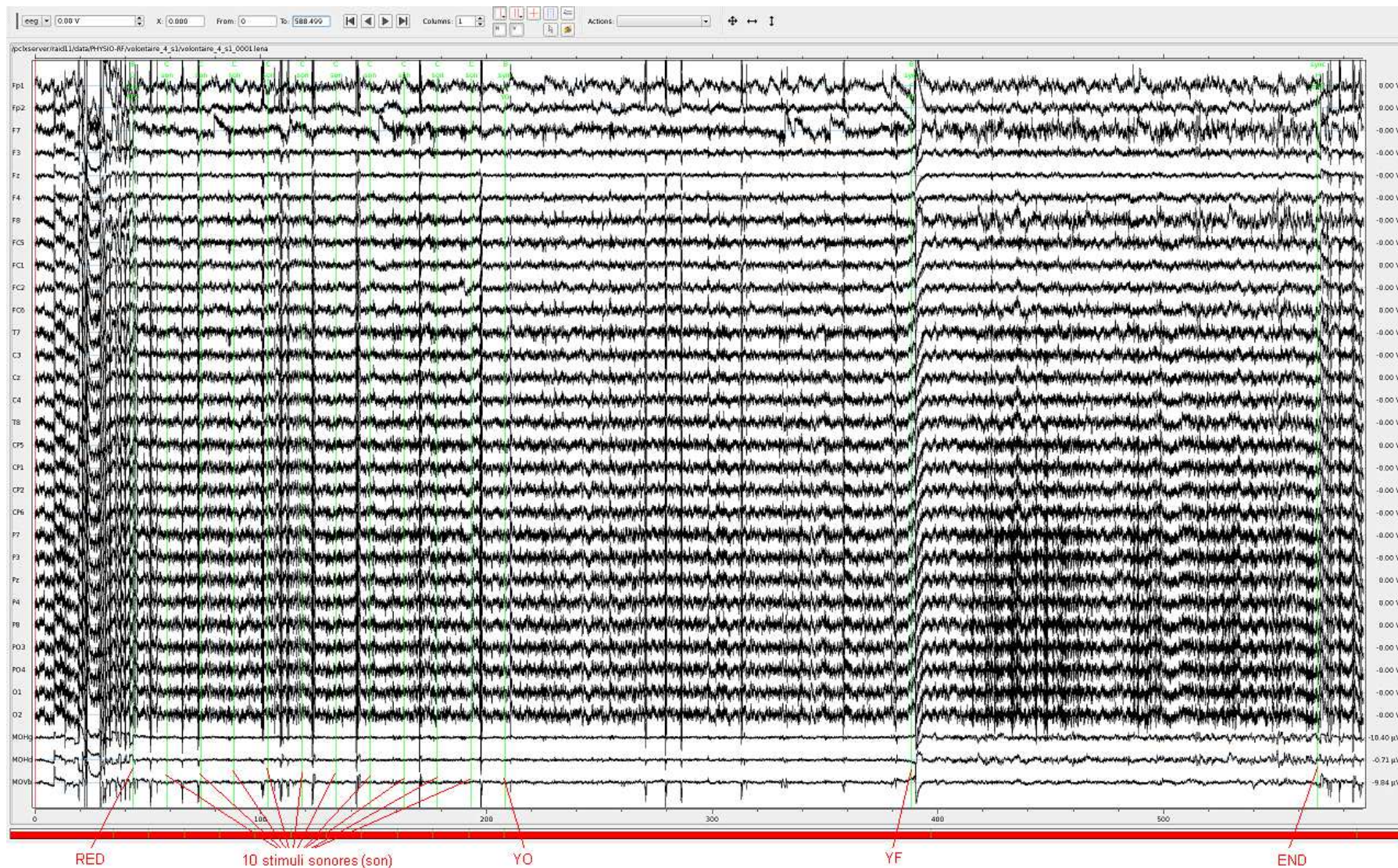
ANNEXE de FIGURES



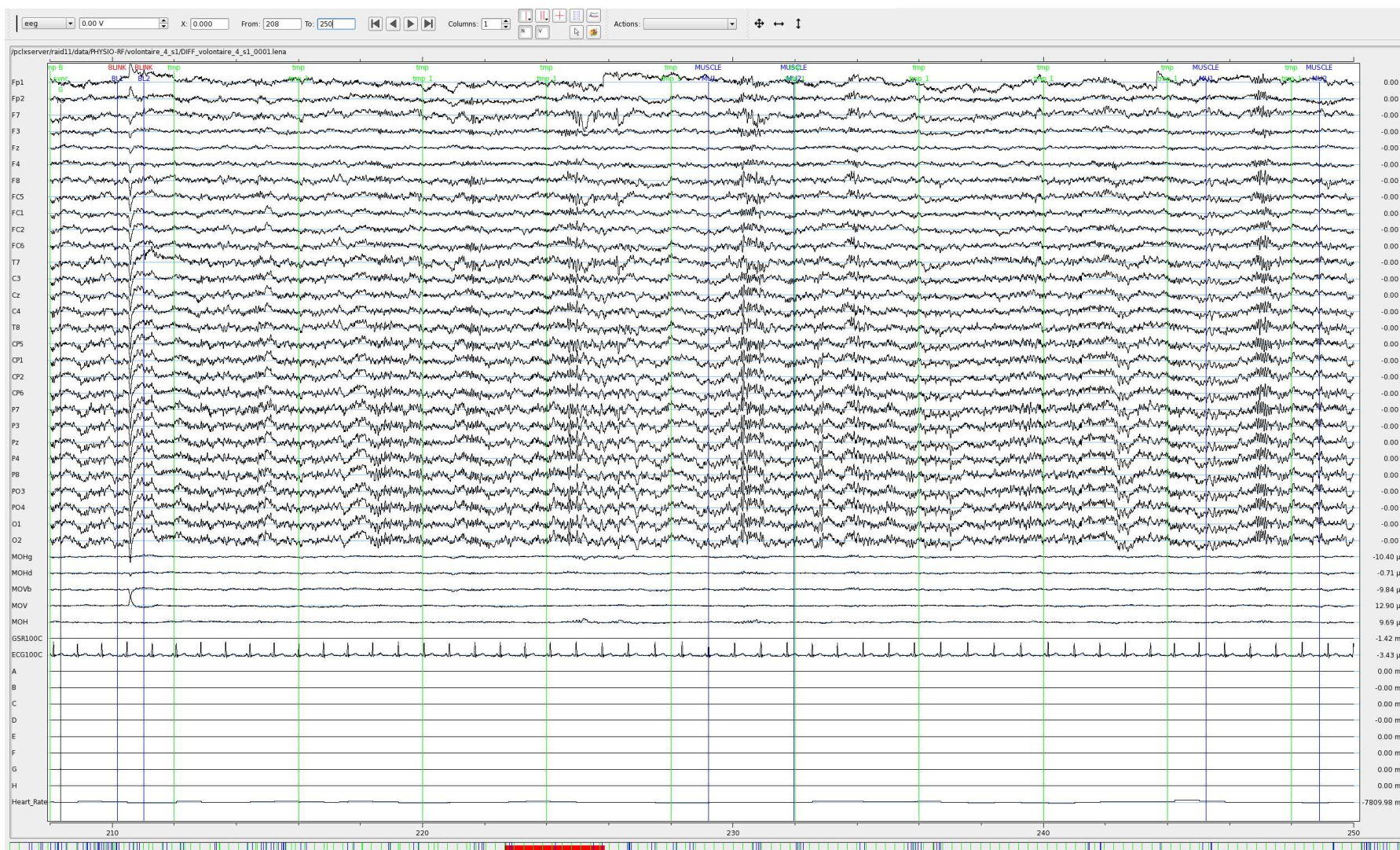
Annexe - Figure 1. Une fenêtre de 10 secondes d'un enregistrement EEG pendant la période YO, du volontaire N° 4, la session N°1 du premier bloc (volontaire_4_s1_0001.lena) affiché dans MUSE.



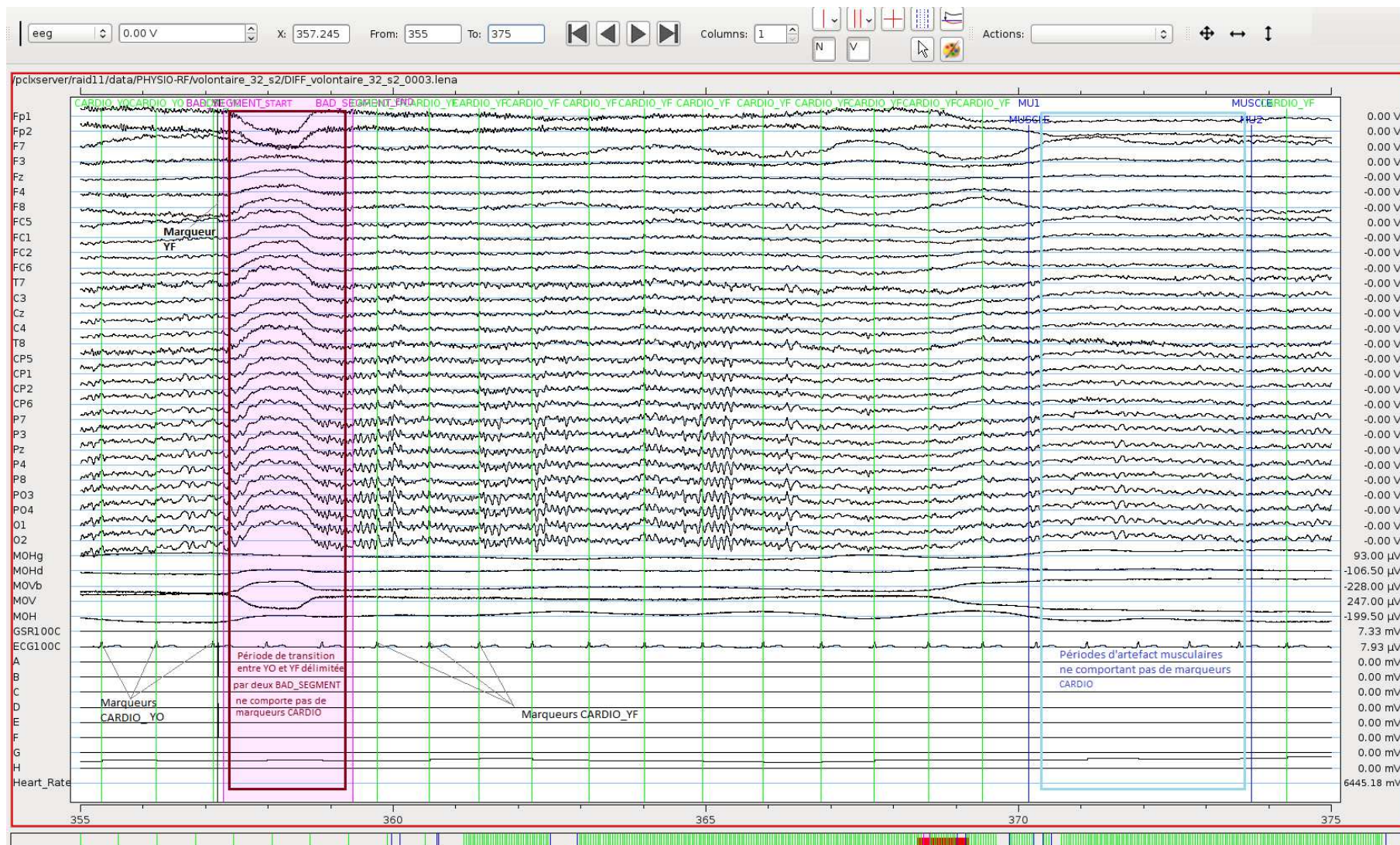
Annexe - Figure 2. Une fenêtre de 10 secondes d'un enregistrement EEG pendant la période YF, du volontaire N° 4, la session N°1 du premier bloc (volontaire_4_s1_0001.lena) affiché dans MUSE. Les bouffées d'onde alpha sont visibles surtout au niveau des électrodes centrales, pariétales et occipitales.



Annexe - Figure 3. Affichage dans MUSE des données EEG d'un bloc d'enregistrement complet avec les 14 marqueurs (en vert) renommés. Ils indiquent le début du bloc (RED), les 10 stimuli sonores (son), le début de la période EEG d'éveil yeux ouverts (YO), le début de la période EEG d'éveil yeux fermes (YF) et la fin du bloc (END).



Annexe - Figure 4. Une fenêtre du fichier DIFF_ pour le volontaire N° 4, la session N°1 du premier bloc (DIFF_volontaire_4_s1_0001.lena) affiché dans MUSE comportant les données EEG et BIOPAC : les 32 canaux EEG, les canaux MOV et MOH, un canal RED (GSR 100C), un canal ECG (ECG 100C), les différents canaux utilisés pour envoyer les marqueurs (A, B, C, D, E, F, G et H) et un canal de la fréquence cardiaque FC (Heart_rate). Les marqueurs BLINK, BL1 et BL2 délimitent le clignement détecté sur le canal MOV et les marqueurs MUSCLE, MU1 et MU2 délimitent l'artefact produit par l'activité musculaire détecté sur la F8.



Annexe - Figure 5. Les marqueurs Cardio_YO et CARDIO_YF au niveau des pics R dans une fenêtre de 20 s pendant les périodes yeux ouverts et yeux fermés respectivement. Les deux marqueurs BAD_SEGMENT délimitent la période de transition entre les états YO et YF.

RÉSULTATS

I ETUDE 1 : L'EXPOSITION AUX RF PEUT-ELLE AFFECTER LA CIRCULATION CERVEbraLE ET LA CIRCULATION CUTANEE CHEZ LE VOLONTAIRE ADULTE SAIN ?

1.1 Etude 1-a : Effets des RF sur la circulation cérébrale

1.1.1 Résumé

Bien que l'utilisation de la téléphonie mobile ait augmenté dans le monde entier, ses effets possibles sur le cerveau laissent subsister quelques interrogations..

Le but de notre étude était d'étudier l'effet de l'exposition aiguë aux champs électromagnétiques Radiofréquences générés par un téléphone mobile Global System for Mobile Communication (GSM) 900 MHz sur le débit sanguin cérébral.

A cet effet, vingt-neuf volontaires ont participé à deux sessions expérimentales : une session d'exposition 'sham' et une deuxième 'réelle'. L'ordre des deux sessions était croisé et l'exposition a été réalisée en double aveugle. Durant l'exposition, le téléphone mobile a été placé sur le côté gauche de la tête. Dans une session, le téléphone mobile a été utilisé sans rayonnement RF (téléphone 'sham') et dans l'autre, le téléphone 'réel' a été utilisé avec émission de rayonnements RF pendant 20 min. Ainsi, chaque sujet a servi comme son propre contrôle.

Le flux sanguin a été évalué de manière non invasive par échographie Doppler transcrânien afin de mesurer la vitesse du flux sanguin dans les artères cérébrales moyennes. Les indices de pulsatilité et de résistivité ont été également calculés. Un essai physiologique qui consiste en un test d'apnée a été réalisé afin de fournir un contrôle positif de la vasoréactivité cérébrale. Les variables hémodynamiques ont été enregistrées et analysées avant, pendant et après l'exposition au téléphone mobile.

Aucun changement significatif n'a été détecté dans toutes les variables étudiées au niveau des artères cérébrales moyennes en comparant l'exposition réelle ou sham.

En conclusion, vingt minutes d'exposition aux RF d'un téléphone mobile GSM 900 MHz ne semble pas affecter la circulation cérébrale des gros vaisseaux.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le journal *Radiation Research*, présentée ci-après.

I.1.2 Article 1: 'Effects of GSM 900 MHz on Middle Cerebral Artery Blood Flow Assessed by Transcranial Doppler Sonography'

RADIATION RESEARCH 178, 543–550 (2012)
0033-7587/12 \$15.00
©2012 by Radiation Research Society.
All rights of reproduction in any form reserved.
DOI: 10.1667/RR3007.1

Effects of GSM 900 MHz on Middle Cerebral Artery Blood Flow Assessed by Transcranial Doppler Sonography

Rania Ghosn,^{a,b,1,2} György Thuróczy,^{a,b,2} Nathalie Loos,^b Valérie Brenet-Dufour,^c Sophie Liabeuf,^{c,d} René de Seze^{a,b} and Brahim Selmaoui^{a,b}

^a Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), Department of Experimental Toxicology, BP.2, 60550 Verneuil-en-Halatte, France; ^b Université Picardie Jules Verne (UPJV), Péritox Laboratoire de Périnatalité & Risques Toxiques. EA 4285 – UMI 01 Unité mixte INERIS UFR de médecine, 3 rue des Louvels, 80036 Amiens, France; ^c Clinical Research Center, Division of Clinical Pharmacology, Amiens University Hospital, France; and ^d INSERM U1088, Université Picardie Jules Verne (UPJV), France

Ghosn, R., Thuróczy, G., Loos, N., Brenet-Dufour, V., Liabeuf, S., de Seze, R. and Selmaoui, B. Effects of GSM 900 MHz on Middle Cerebral Artery Blood Flow Assessed by Transcranial Doppler Sonography. *Radiat. Res.* 178, 543–550 (2012).

Mobile phone use has increased worldwide but its possible effects on the brain remain unclear. The aim of the present study was to investigate the effect of acute exposure to a radio frequency electromagnetic field (RF EMF) generated by a mobile phone operating in the Global System for Mobile Communication (GSM) 900 MHz on cerebral blood flow. Twenty-nine volunteers attended two experimental sessions: a sham exposure session and a real exposure session in a cross-over double-blind study in which a mobile phone was positioned on the left side of the head. In one session, the mobile phone was operated without RF radiation (sham phone) and in the other study it was operated with RF radiation (real phone) for 20 min. Thus, each subject served as its own control. Middle cerebral artery blood flow was monitored noninvasively by transcranial Doppler sonography to measure middle cerebral artery blood flow velocity. Pulsatility index and resistance index were also evaluated. A voluntary breath holding physiological test was carried out as a positive control for testing cerebral vasoreactivity. Hemodynamic variables were recorded and analyzed before, during and after mobile phone exposure. No significant changes were detected in studied variables in middle cerebral arteries during sham or real exposure. In the exposed side the cerebral blood flow velocity, the pulsatility index and the resistance index during sham and real exposure were respectively: [61.9 6 1.3, 61.7 6 1.3 cm/s (P ¼ 0.89)]; [0.93 6 0.03, 0.90 6 0.02 (P ¼ 0.84)] and [0.58 6 0.01, 0.58 6 0.01 (P ¼ 0.96)] at baseline; and [60.6 6 1.3, 62 6 1.6 cm/s (P ¼ 0.40)]; [0.91 6 0.03, 0.87 6 0.03 (P ¼ 0.97)]; [0.57 6 0.01, 0.56 6 0.01 (P ¼ 0.82)] after 20 min of exposure. Twenty minutes of RF exposure to a mobile phone does not seem to affect the cerebral circulation. © 2012 by Radiation Research Society

¹Address for correspondence: Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), Department of Experimental Toxicology, BP.2, 60550 Verneuil-en-Halatte, France; e-mail: rania.ghosn@ineris.fr.

²These authors contributed equally to this work.

INTRODUCTION

Mobile phone use is ubiquitous with estimated subscriptions globally close to 6 billion (1). Given the large number of mobile phone users worldwide, it is possible that the effects on human health can become a great public debate and a concern for scientists. During mobile phone calls, the brain is one of the most exposed parts of the body to the radio frequency electromagnetic field (RF EMF). Some studies have been conducted on the effects of RF EMF exposure on brain activity. Regional cerebral blood flow (rCBF) has been evaluated in some studies using different techniques. The observed results are contradictory. Using positron emission tomography (PET), an increase in the cerebral blood flow (CBF) in the dorsolateral prefrontal cortex of the exposed hemisphere was reported (2, 3). Another study has reported no effect in the area of maximum RF EMF exposure, whereas a bilateral decrease of CBF in the auditory cortex was observed (4). The authors suggested that this finding was most likely confounded by an auditory signal emitted by the battery of the active phone. Later, the same authors found a significant rCBF decrease near the peak specific absorption rate (SAR, W/kg; the energy absorbed per unit of tissue mass) and an increase at various other locations deeper in the brain (5). However, this time the confounding effects of noise from the mobile phone battery were eliminated. Cerebral circulation was recorded by using impedance pulse waves rheoencephalography (REG), before, during and after mobile phone exposure (6). The REG reflects the tissue blood flow supplied by the internal carotids. A slight, but not significant decrease in the amplitude of the impedance (REG) pulse wave during the exposure was observed. Recently, it has been shown that EMF emitted by digital UMTS (frequently called third generation 3G) mobile phone does not affect rCBF in humans (7). Another study with PET technology has reported a slight temperature rise in the ear canals induced by the exposure, but no effect was reported on brain hemodynamics and task performance (8). Also, a near-infrared spectroscopy (NIRS) study conducted in young boys (14–15 years old) reported no significant

Effects of GSM 900 MHz on Middle Cerebral Artery Blood Flow Assessed by Transcranial Doppler Sonography

Rania Ghosn^{a,b,1,2}, Gyorgy Thuróczy^{a,b,2}, Nathalie Loos^b, Valérie Brenet-Dufour^c, Sophie Liabeuf^{c,d}, René de Sèze^{a,b} and Brahim Selmaoui^{a,b}

ABSTRACT

Mobile phone use has increased worldwide but its possible effects on the brain remain unclear. The aim of the present study was to investigate the effect of acute exposure to a radio frequency electromagnetic field (RF EMF) generated by a mobile phone operating in the Global System for Mobile Communication (GSM) 900 MHz on cerebral blood flow. Twenty-nine volunteers attended two experimental sessions: a sham exposure session and a real exposure session in a crossover double-blind study in which a mobile phone was positioned on the left side of the head. In one session, the mobile phone was operated without RF radiation (sham phone) and in the other study it was operated with RF radiation (real phone) for 20 min. Thus, each subject served as its own control. Middle cerebral artery blood flow was monitored noninvasively by transcranial Doppler sonography to measure middle cerebral artery blood flow velocity. Pulsatility index and resistance index were also evaluated. A voluntary breath holding physiological test was carried out as a positive control for testing cerebral vasoreactivity. Hemodynamic variables were recorded and analyzed before, during and after mobile phone exposure. No significant changes were detected in studied variables in middle cerebral arteries during sham or real exposure. In the exposed side the cerebral blood flow velocity, the pulsatility index and the resistance index during sham and real exposure were respectively: $[61.9 \pm 1.3, 61.7 \pm 1.3 \text{ cm/s } (P = 0.89)]$; $[0.93 \pm 0.03, 0.90 \pm 0.02 (P = 0.84)]$ and $[0.58 \pm 0.01, 0.58 \pm 0.01 (P = 0.96)]$ at baseline; and $[60.6 \pm 1.3, 62 \pm 1.6 \text{ cm/s } (P = 0.40)]$; $[0.91 \pm 0.03, 0.87 \pm 0.03 (P = 0.97)]$; $[0.57 \pm 0.01, 0.56 \pm 0.01 (P = 0.82)]$ after 20 min of exposure. Twenty minutes of RF exposure to a mobile phone does not seem to affect the cerebral circulation.

INTRODUCTION

Mobile phone use is ubiquitous with estimated subscriptions globally close to 6 billion (1). Given the large number of mobile phone users worldwide, it is possible that the effects on human health can become a great public debate and a concern for scientists. During mobile phone calls, the brain is one of the most exposed parts of the body to the radio frequency electromagnetic field (RF EMF). Some studies have been conducted on the effects of RF EMF exposure on brain activity. Regional cerebral blood flow (rCBF) has been evaluated in some studies using different techniques. The observed results are contradictory. Using positron emission tomography (PET), an increase in the cerebral blood flow (CBF) in the dorsolateral prefrontal cortex of the exposed hemisphere was reported (2, 3). Another study has reported no effect in the area of maximum RF EMF exposure, whereas a bilateral decrease of CBF in the auditory cortex was observed (4). The authors suggested that this finding was most likely confounded by an auditory signal emitted by the battery of the active phone. Later, the same authors found a significant rCBF decrease near the peak specific absorption rate (SAR, W/kg: the energy absorbed per unit of tissue mass) and an increase at various other locations deeper in the brain (5). However, this time the confounding effects of noise from the mobile phone battery were eliminated. Cerebral circulation was recorded by using impedance pulse waves rheoencephalography (REG), before, during and after mobile phone exposure (6). The REG reflects the tissue blood flow supplied by the internal carotids. A slight, but not significant decrease in the amplitude of the impedance (REG) pulse wave during the exposure was observed.

Recently, it has been shown that EMF emitted by digital UMTS (frequently called third generation 3G) mobile phone does not affect rCBF in humans (7). Another study with PET technology has reported a slight temperature rise in the ear canals induced by the exposure, but no effect was reported on brain hemodynamics and task performance (8). Also, a near-infrared spectroscopy (NIRS) study conducted in young boys (14–15 years old) reported no significant changes in CBF and ear canal temperature between sham and exposed groups (9). The few studies performed on RF effect on cerebral hemodynamics are not conclusive, and the discrepancies in the results might be due to the variety of techniques used to assess CBF, or to different classes of ages, protocols,

exposure systems, exposure levels and durations.

Due to limited data and inconclusive evidence of an RF EMF effect on CBF, further studies are needed to fill the gap in knowledge. In our study we used transcranial Doppler (TCD) sonography to assess cerebral blood flow velocity (CBF-V) as the main parameter and analyze its waveform. CBF-V was recorded continuously before, during and after the RF exposure emitted by a 900 MHz digital GSM phone.

MATERIALS AND METHODS

Human Subjects

The study was carried out at the Clinical Research Center (CRC) in Amiens University Hospital. The protocol was approved by the local Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II, No. ID RCB: 2010-A00547-32). The volunteers were given information about the study and they provided a written consent on their participation before entering the study. The general health of the subjects was checked in the medical examination before the study session in the CRC. Twenty-nine healthy volunteers (10 males and 19 females) participated in this study. They were between the ages of 21–35 years old (mean \pm SD: 25.4 \pm 4.0 years). The volunteers were selected after routine clinical examination. Inclusion criteria included regular sleep habits, no medication, no chronic disease or disability, no recent acute illness, no smoking, and no neurological or respiratory vascular history. Those selected were instructed to abstain from consuming alcohol and coffee for 24 h before and during each experimental session. In addition, subjects were asked to abstain from using a mobile phone 2 h before each experimental session.

Transcranial Doppler Sonography

The use of transcranial Doppler (TCD) sonography to monitor the velocity of blood in the basal cerebral arteries was first reported by Aaslid et al. in 1982 (10). The technique is based upon measurement of the Doppler frequency shift of reflected ultrasonic waves backscattered by moving blood cells (11). As the various cerebral arteries each have their own characteristic TCD waveform, depth, location and flow

direction, this allows for their unique identification by sonography (12). TCD is a noninvasive technique that allows for constant monitoring of mean flow velocity in an intracerebral artery (13).

In this study, TCD (LOOKI 2TC, ATYS Medical, Soucieu En Jarrest, France) was used to assess peak systolic velocity, diastolic velocity and cerebral artery blood flow velocity in middle cerebral arteries (MCA). Two Doppler ultrasound probes were focused bilaterally on the middle cerebral arteries (MCA) by the thin temporal cranial “window” for simultaneous symmetrical recording. The two 2 MHz-probes (ATYS 1133) were positioned by using the helmet support of the Doppler device. Blood velocities were measured at a depth between 50–56 mm depending on the anatomical position of each volunteers’ MCA. These depths met the literature data of proximal middle cerebral artery usually recognized at the depth range 50–60 mm (14). All TCD data were stored on a hard disk for further analysis. Pulsatility index and resistance index were also calculated. For waveform analysis, all recordings were digitalized by an analog digital converter with a 100 Hz sampling rate.

CBF-V

The most commonly measured variable by TCD is the blood flow velocity (15). TCD allows a moment-to-moment study of the cerebral blood flow velocity in the artery under study (16); in our study, this was in the middle cerebral arteries. Comparisons were performed within each session (sham or exposure) between pre-exposure period (BL1), exposure period (EP) and post exposure period (BL2) and between sessions (sham vs. exposure).

Pulsatility Index (PI) and Resistance Index (RI)

Middle cerebral arteries PI and RI were calculated from flow velocity waveforms. Digitized waveforms were stored as ASCII files for off-line calculation. PI and RI were calculated according to the formulas below. PI was calculated as $(V_{\max} - V_{\min})/V_{\text{mean}}$ with V_{\max} = peak systolic blood flow velocity, V_{\min} = minimum diastolic velocity and V_{mean} = time averaged maximum velocity (17). In the cerebral vasculature, high PI can indicate higher peripheral vessel resistance concomitant with increased intracranial

pressure (18).

RI was calculated as $(V_{\max} - V_{\min})/V_{\max}$ with V_{\max} = peak systolic blood flow velocity and V_{\min} = minimum diastolic velocity (19). As flow velocity ratios, PI and RI do not depend on the insonation angle (20).

Heart rate (HR)

Heart rate was calculated from the TCD wave according to the formula: $HR = 60/R-R$ (R-R is the interval between an R wave and the next R wave).

Breath holding test (BH)

A voluntary BH (~30 s) physiological test was carried out as a positive control to check the ability of TCD to demonstrate physiological changes in cerebral artery flow velocity. Breath holding test is usually used for testing cerebral vasoreactivity and cerebral regulation (21). The test was applied twice for each subject before and after sham or real exposure to RF EMF.

Comparison was performed between data obtained in the BH period and in the control BL period.

Skin temperature

Skin temperature was measured continuously during the study. It was measured on the cheek and behind the earlobe on both sides of the head by four channels with a Luxtron optical thermometer (Luxtron Fluoroptic Thermometer, Model 790, Santa Clara, CA).

Exposure System and Dosimetry

Subjects were exposed to RF EMF by a commercial dual band GSM mobile phone (Nokia 6650). To set the standard exposure parameters, the phone was connected to a personal computer to control the required frequency and RF power by service software (Phoenix, Nokia Corp., Finland). The participants received GSM modulated exposure with the full power of the mobile phone (2 W peak, 250 mW average, pulse modulated with 1/8 duty cycle) at 900 MHz for 20 min.

The phone was placed in a holder attached to the Doppler probe helmet. All parts of the helmet were made of nonmetallic plastic materials to avoid any perturbation of the EMF emitted by the mobile phone. The sham or genuine exposure was carried out using a “load” or a “dummy load”, respectively. For this purpose an external power load was connected to the external antenna connector of the phone. A 50-ohm resistive load and an open-circuit dummy load were developed for sham/exposed conditions with the same shape and structure to allow for the double-blind protocol of the study.

The measurements of SAR (W/kg) were made in a standard SAM phantom (Specific Anthropomorphic Mannequin phantom, Antennessa, France) filled with standard brain tissue-equivalent liquid (Satimo, France) according to CENELEC standard EN 50361 (22). A small electric field probe (O6-EP64, Satimo, France) connected to a microvoltmeter (Keithley, Cleveland, OH) was used for the measurement of the electric field strength within the liquid.

The maximum SARs averaged on 10 g tissue, 1 g tissue, or the peak value were 0.49 W/kg, 0.70 W/kg and 0.93 W/kg, respectively. To confirm the effectiveness of the load, the SAR test and a surface scanning of the electric field of the “sham” phone was performed. The SAR of the “sham” phone was below the detection level of the system (0.001 W/kg) at any position of the phantom, and no electric field was detected on the surface of the “sham” phone. The SARs were also measured when the TCD probe was placed on the phantom at the site of the cranial window beside the mobile phone according to the protocol of the study. In this arrangement, the SARs averaged on 10 g tissue, 1 g tissue or the peak were 0.53 W/kg, 0.76 W/kg, and 1.03 W/kg, respectively. The possible interaction between the electronic system of the physiological device and the RF stray field was evaluated. No artifact or additional noise could be seen on the TCD waveforms when RF emission was switched on.

Study Protocol

Each subject participated in two 100 min sessions in a crossover, randomized, double-blind paradigm. During each session, the subject was exposed to 20 min of sham or real exposure (Fig. 1). For the sham exposure, the mobile phone was switched “on” without RF radiation, and for the real exposure, the mobile phone was switched “on” with RF radiation. For the same subject, the two sessions were separated by a week. Both

the subjects and the experimenters were unaware of the exposure condition (double-blind design).

Subjects were installed in a chair to check the location of the Doppler probes at the temporal level in the right and left pre-auricular areas, and then for the installation of the Doppler helmet and positioning of the ultrasound probes of 2 MHz for the middle cerebral arteries (Fig. 2). A slow scan of the area was performed by the probe to identify the point of best transmission in the temporal region in front of and above the external auditory canal.

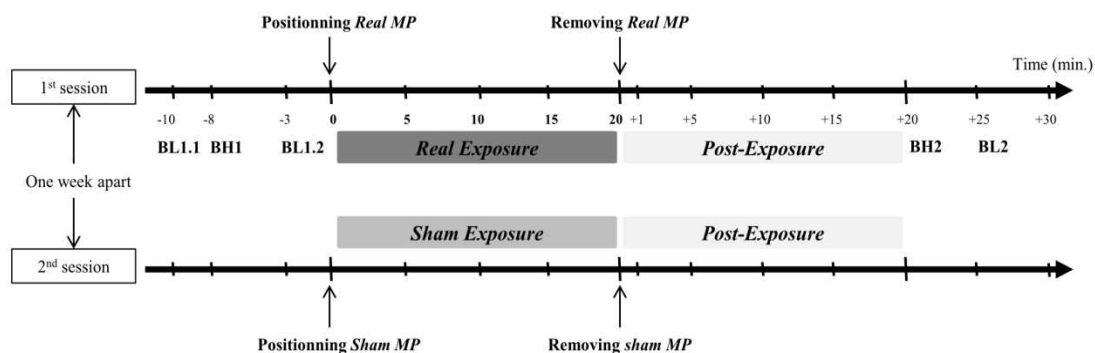


FIG. 1. Timeline of the two experimental sessions. Each volunteer participated in two recording sessions in a crossover randomized double-blind paradigm. In one session, a real mobile phone (MP) was used and a sham mobile phone was used in the other session. Exposure time was 20 min. The two sessions were separated by one week.

The Luxtron temperature device was connected to a personal computer by an RS232 serial port to collect the skin temperatures continuously during the study, with 10 s interval samplings. For skin temperature measurements, four optical temperature probes were applied on the skin, two on each side (right and left side), one probe on the cheek and one under the earlobe (Fig. 2). Additional measures of temperature were performed on the surface of the phones (real and sham) alone. Subjects were asked to lie down in a semi recumbent position on a bed. They remained instrumented as not to modify the positioning of the probes. There was no sound or visual stimulation. The state of awakening was visually controlled by the experimenter. The Doppler helmet and probes positions were first adjusted, and the recordings were then performed once the subject was installed on the bed. The ultrasound power of TCD probes was turned as low as possible to provide artifact-free recordings.

Pre-exposure period (10 min): a first baseline (BL1.1) was recorded, then a first breath holding test (BH1) consisting of a voluntary retention of breath during 30 s was applied.



FIG. 2. Position of probes and MP during experimental sessions. The mobile phone and the 2 Mhz-probe (1) for transcranial Doppler sonography (TCD) were attached to the Doppler probe helmet (4). Two optical temperature probes were positioned on the left cheek (2) and under the left earlobe (3) (exposed side). A second TCD probe similar to the first and two optical temperature probes were also positioned on the right side (control side) for simultaneous symmetrical recording.

Before the end of this pre-exposure period, a second baseline was recorded (BL1.2). The BL1 shown in this paper is the average between BL1.1 and BL1.2.

Exposure period (20 min): the phone (sham or real) was placed in position by the holder attached to the helmet on the left side (Fig. 2). The exposure period was 20 min. Four recordings were performed at the 5, 10, 15 and 20 min points during the exposure period. At the end of exposure, the mobile phone was carefully removed.

Post-exposure period (20 min): five recordings were performed at the 1, 5, 10, 15 and 20 min points during the post-exposure period. After the post-exposure period a second breath holding test (BH2) was applied (same conditions as BH1). The last recording was the BL2. Each TCD recording was spread over a period of 1 min (Fig. 1).

Data and Statistical Analysis

All TCD recordings were further visually scored to eliminate artifacts, and all waveform analyses and all trend analyses were performed on artifact-free samples. For

waveform and trend analysis, the duration of the TCD analyzed recordings was 60 s, which included approximately 60 pulse waves, depending on the heart rate (HR). All analyzed data were based on the average of approximately 60 pulse waves.

GraphPad Prism 5 was used for statistical analysis, Student's t test was applied for paired data, and the analysis of variance (repeated measures) was applied to test the changes within and between the groups.

RESULTS

Human Subjects

The mean body mass index of the subjects was 22.9 ± 2.7 . Systolic and diastolic blood pressures were 126.3 ± 12.8 and 72 ± 8.5 mmHg (mean \pm SD), respectively.

CBF-V

The middle CBF-V measurements in both sessions¹⁴⁶ (exposure and sham-exposure) are shown in Fig. 3. Figure 4 shows CBF-V in the left middle cerebral artery (exposed side) before, during and after sham and real exposure. Results showed no significant change between different periods of the recording ($P = 0.99$; $F = 0.17$). In addition, similar results were observed when comparing the right (control) and left (exposed) sides during sham and real exposure ($P = 0.96$; $F = 0.36$).

PI and RI

PI and RI data are presented in Figs. 5 and 6, respectively. No significant differences were observed in PI ($P = 0.91$; $F = 0.46$) and RI ($P = 0.86$; $F = 0.53$) when comparing different exposure periods (BL1, EP and BL2) within and between sessions. Moreover, when data were compared between the left and right sides the results were found to be similar.

Heart Rate

No significant variation ($P = 0.99$; $F = 0.14$) was observed in HR throughout the experiment (Fig. 7). Normal resting heart rate was between 60 and 100 bpm.

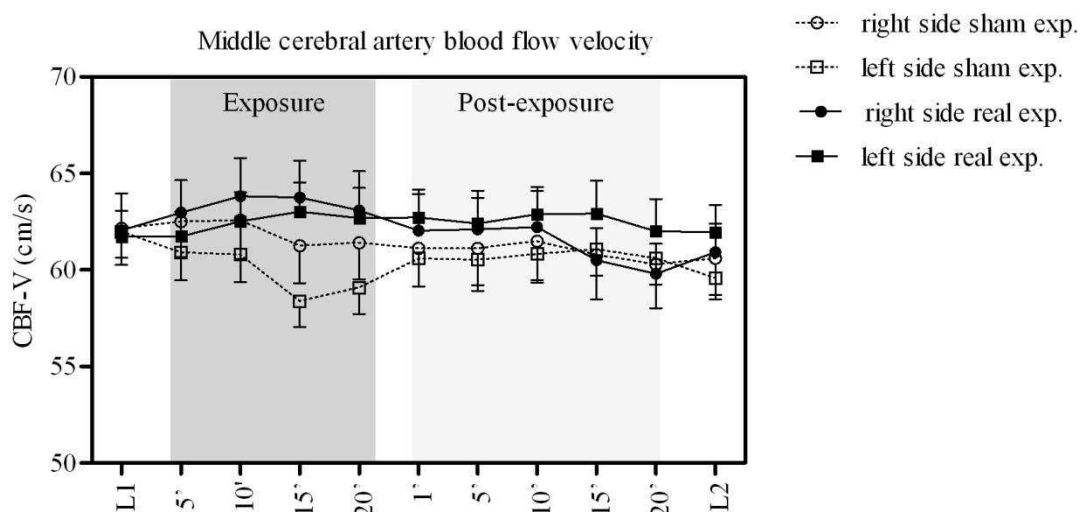


FIG. 3. Middle cerebral artery blood flow velocity (CBF-V) in both sides during sham and real exposure. No significant variations were observed in the middle cerebral artery blood flow velocity in the right (control side) and the left (exposed side) middle cerebral before, during and after sham and real exposure. The results were expressed as a mean \pm SEM. $n = 29$.

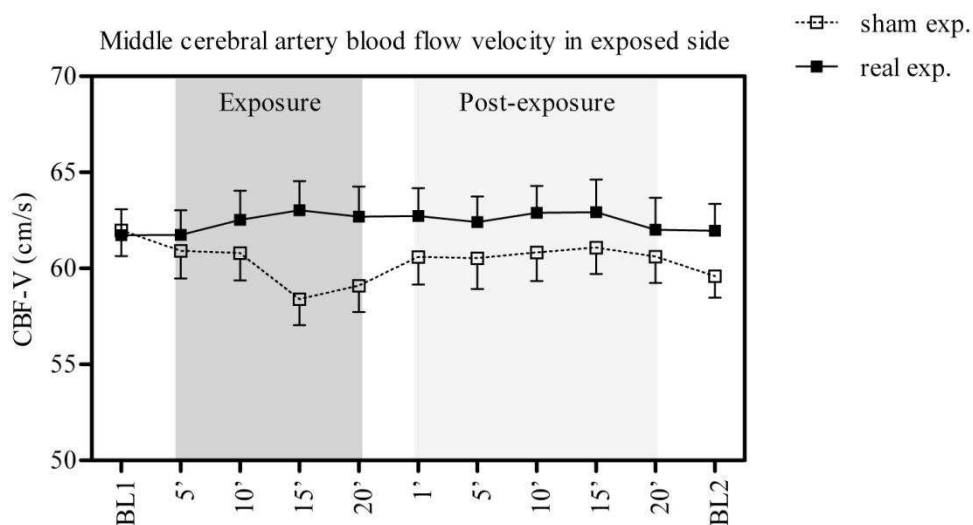


FIG. 4. Middle cerebral artery blood flow velocity (CBF-V) in exposed side (left side). No significant variations were observed in the cerebral artery blood flow velocity in the left middle cerebral artery (exposed side) before, during and after sham and real exposure. The results were expressed as mean \pm SEM. $n = 29$.

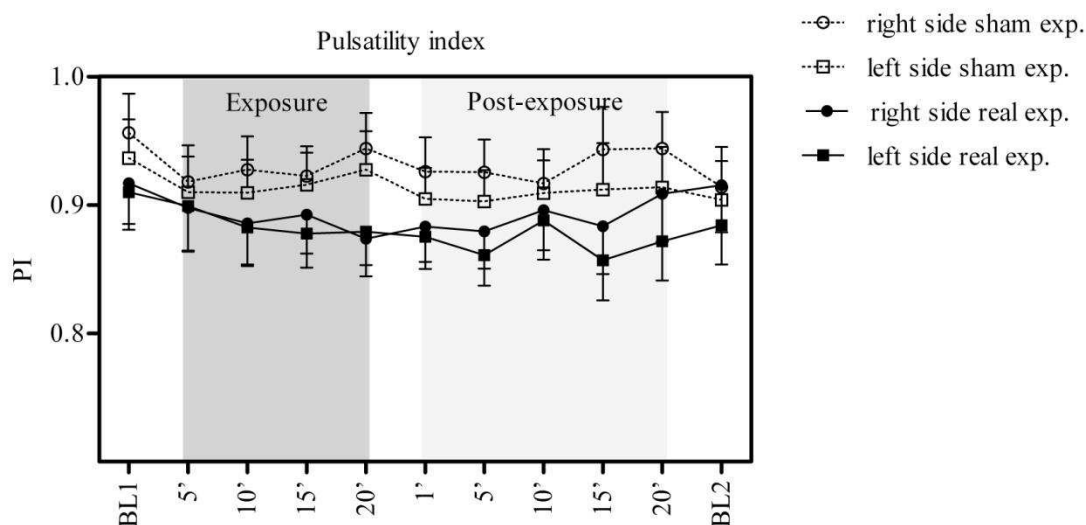


FIG. 5. Pulsatility index (PI) in both sides during sham and real exposure. No significant variations were observed in the pulsatility index in the right (control side) and the left (exposed side) middle cerebral arteries before, during and after sham exposure and real exposure. The results were expressed as mean \pm SEM. $n = 29$.

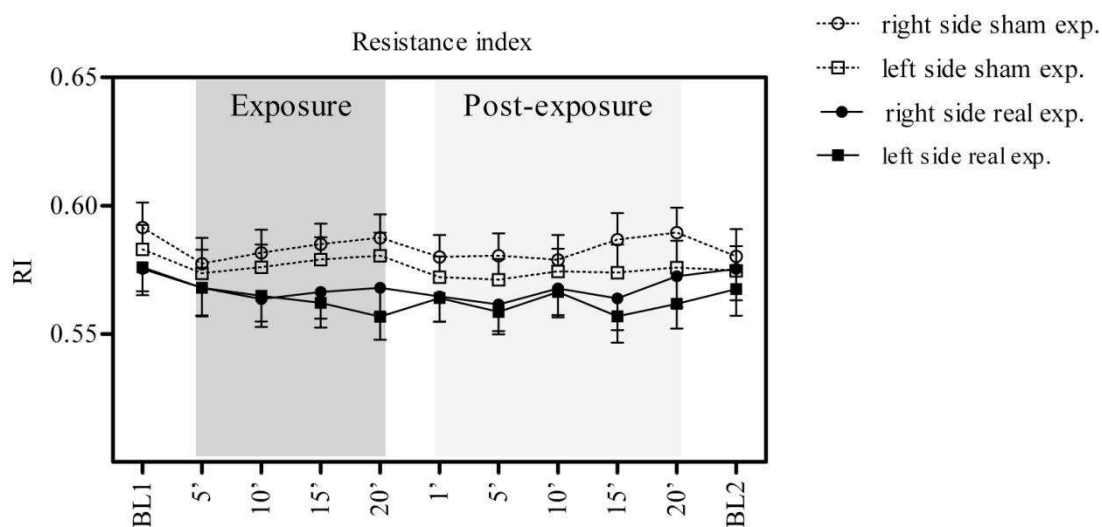


FIG. 6. Resistance index (RI) in both sides during sham and real exposure. No significant variations were observed in the resistance index in the right (control side) and the left (exposed side) middle cerebral arteries before, during and after sham exposure and real exposure. The results were expressed as mean \pm SEM. $n = 29$.

Breath Holding Test

Mean values of different measured and calculated variables during BH in sham and real exposure sessions are displayed in Table 1. Statistics showed significant increase ($P < 0.001$) on both sides and in both sessions in CBF-V. A significant decrease was observed in PI and RI during BH1 and BH2 in both sides and in both sessions ($P < 0.001$) when compared to BL1. No differences in various variables were observed during BH when comparing control and exposed side, or sham and real exposure. Compared to BL1, the HR increased significantly ($P < 0.05$) during BH1 and BH2 in both sessions (Table 2).

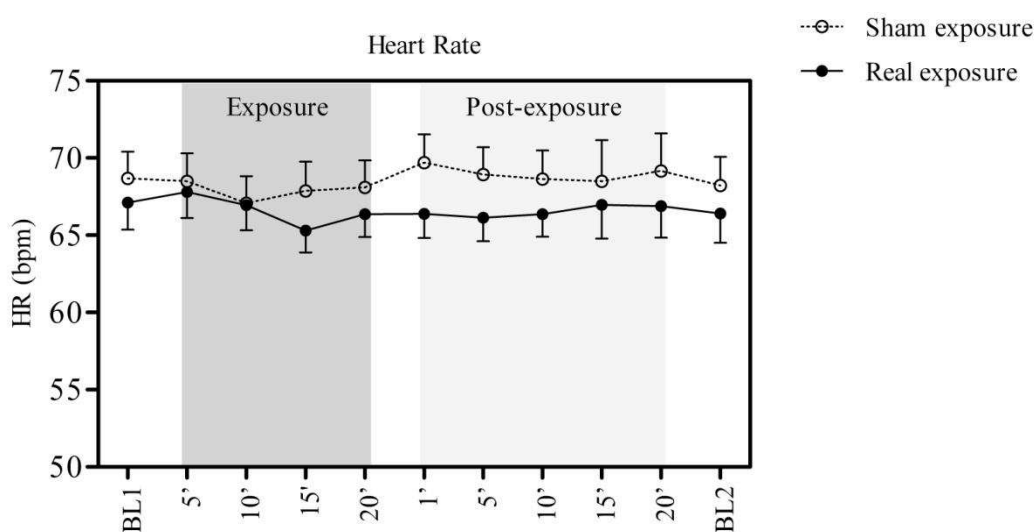


FIG. 7 Heart rate during sham and real exposure. No significant variations were observed in the heart rate during sham exposure and real exposure. The results were expressed as mean \pm SEM. $n = 29$.

Skin Temperature

In the right side (with no handset) temperature did not significantly change in the cheek and under the ear. It was stable during sham and real exposure.

However, an increase in temperature was observed in the left cheek (exposed to handset) in both sessions (sham and real). Indeed, during sham exposure the temperature rose up to 1.4°C in the cheek and 0.4°C under the ear, respectively, while it increased up to 2°C and 0.5°C during real exposure. Increase in cheek temperature was significantly higher by 0.6°C with the real phone than with the sham phone (t test: $p < 0.05$).

After 20 min of transmission, the temperature of the sham phone rose from 24.45 to 27.33°C while the temperature of the real phone rose from 24.81 to 28.39°C. Heating produced from the real phone was found to be 0.7°C higher than the sham phone.

TABLE 1
Hemodynamic Parameters during Breath Holding Test (BH)

		Right side (control)			Left side (exposed)		
		BL1 ^a	BH1 ^b	BH2 ^c	BL1	BH1	BH2
Sham exp.	CBF-V ^d	62.2 ± 1.9	80.1 ± 2.3 [*] <i>t</i> =5.94	78.6 ± 2.2 [*] <i>t</i> =5.51	61.9 ± 1.3	77.8 ± 1.9 [*] <i>t</i> =7.07	75.8 ± 1.9 [*] <i>t</i> =6.44
	PI ^e	0.95 ± 0.03	0.67 ± 0.03 [*] <i>t</i> =6.01	0.62 ± 0.02 [*] <i>t</i> =7.08	0.93 ± 0.03	0.67 ± 0.03 [*] <i>t</i> =5.59	0.63 ± 0.03 [*] <i>t</i> =6.72
	RI ^f	0.59 ± 0.01	0.47 ± 0.01 [*] <i>t</i> =7.05	0.45 ± 0.01 [*] <i>t</i> =7.49	0.58 ± 0.01	0.45 ± 0.01 [*] <i>t</i> =7.09	0.46 ± 0.01 [*] <i>t</i> =7.64
Real exp.	CBF-V	63.4 ± 1.9	85.5 ± 2.4 [*] <i>t</i> =8.26	82.7 ± 2.3 [*] <i>t</i> =7.46	61.7 ± 1.3	82.2 ± 2.3 [*] <i>t</i> =7.96	81.6 ± 2.4 [*] <i>t</i> =7.43
	PI	0.91 ± 0.03	0.64 ± 0.02 [*] <i>t</i> =6.27	0.60 ± 0.02 [*] <i>t</i> =7.20	0.90 ± 0.02	0.64 ± 0.02 [*] <i>t</i> =6.45	0.64 ± 0.03 [*] <i>t</i> =6.20
	RI	0.57 ± 0.01	0.46 ± 0.01 [*] <i>t</i> =6.70	0.45 ± 0.01 [*] <i>t</i> =7.95	0.58 ± 0.01	0.48 ± 0.01 [*] <i>t</i> =6.64	0.46 ± 0.01 [*] <i>t</i> =6.66

Results showed significant increase in CBF-V and significant decrease in PI and RI during BH when compared to BL1. Results are expressed as mean ± SEM. (* $P < 0.001$) $n = 29$.

^a Baseline

^b Breath holding test before exposure

^c Breath holding test after post-exposure

^d Mean of cerebral blood flow velocity

^e Pulsatility index

^f Resistance index

TABLE 2
Heart Rate (HR) during Breath Holding Test (BH)

HR ^a (bpm) ^b	BL1 ^c	BH1 ^d	BH2 ^e
Sham exposure	68 ± 1.7	77.9 ± 2.3 [*] <i>t</i> =3.27	79.7 ± 1.7 [*] <i>t</i> =3.35
Real exposure	67.1 ± 1.7	75.6 ± 2.2 [*] <i>t</i> =3.06	75.4 ± 1.9 [*] <i>t</i> =3.16

The results showed that HR increased significantly during BH test when compared to BL1. Results are expressed as mean ± SEM. (* $P < 0.05$) $n = 29$.

^a Heart Rate

^b Beats per minute

^c Baseline

^d Breath holding test before exposure

^e Breath holding test after post-exposure

DISCUSSION

In this study, we measured the cerebral blood flow velocity in the middle cerebral arteries by transcranial Doppler sonography. It is known that in the cerebral circulation, the blood flow is predominantly controlled by vasomotricity of large arteries, whereas it depends mainly on arterioles elsewhere in the systemic circulation (23, 24). It is important to specifically examine regulation of large arteries because they may respond selectively to some stimuli. The advantage of the TCD recording in our protocol is that this method provides continuous monitoring, suitable and widely used for the diagnostic and follow-up of cerebrovascular disorders. The other methods of CBF examination such as positron emission tomography (PET) and near-infrared spectroscopy (NIRS) have some disadvantages. The PET has limited time resolution of the recording (and is partially invasive due to the contrast solution introduced into the circulation) and NIRS presents high variation between subjects and the variability of the recordings can be considerable. The TCD recording in our study provided very small variability between and within subjects (Table 1).

In our study the BH was used as positive control. The BH is known as a vasoreactivity test to assess the vasodilatory or vasoconstrictory capacity of the arteries in the brain (25). Cessation of breathing is a physiological stimulus that produces a hemodynamic response related to the altered metabolic situation of the brain parenchyma. The BH carried out in this study showed a significant increase ($P < 0.001$) in CBF-V, and a significant decrease ($P < 0.001$) in PI and RI was observed in both sides, before and after sham or real exposure. During this test, and due to CO₂ increase in the blood, the CBF-V was increased more than 30% as a result of vasodilation induced by hypercapnia. These results affirm the validity of the method used to explore cerebral circulation.

The results of our present study indicate that RF radiation emitted from GSM-type mobile phones did not significantly change CBF-V during or after 20 min of exposure.

Skin temperature of the exposed side had been increased by both phones (real and sham). The heating of the phone body was attributed to the battery or the electronic circuit. However, temperature magnitude was significantly higher with the real phone, suggesting that RF EMF had also contributed to the heating. Given that no effect was

observed on the CBF-V of the temporal lobe, it could be concluded that under our conditions of exposure, RF did not have any influence on the CBF-V.

Previous studies have investigated the effects of mobile phone EMF exposure on brain metabolism using PET or NIRS. With the same technique, however, different results were also reported. In PET studies, one group reported that rCBFs increased significantly in the left dorsolateral prefrontal cortex of the exposed hemisphere (3). The second group demonstrated a decrease in rCBFs in the left fusiform gyrus just underneath the antenna, and an increase in the bilateral medial and superior frontal gyri (5). Recently, some authors reported that there are no significant changes in cerebral blood flow caused by EMF exposure (7, 8), and different results were also reported in NIRS studies. One group observed a slight influence on desoxyhemoglobin and oxyhemoglobin (26, 27), while a recent study reported no changes in the same parameters during the sham and exposure periods (9). Results from different techniques are scarce and differ from one another. The comparison is then difficult; hence the question about the RF effect on CBF remains unanswered.

Some studies examined the rCBF changes only after EMF exposure (2, 3) or only during exposure (4, 5). However, the present study investigated changes not only after but also during exposure conditions. Since we found no significant modifications with the measured variables in MCA in either of these periods, this study supports the conclusion that there is no effect on cerebral circulation. Again, it is important to note that very few studies that include measurements before and after exposure to EMF have demonstrated a significant effect of nonthermal levels of electromagnetic radiation on blood flow. Furthermore, none has been independently replicated (7).

Skin temperature measurements showed a greater increase after 20 min of exposure with real phones and not with sham phones (up to 28°C and up to 1.48°C, respectively). Our goal was to observe whether exposure to RF induced changes in different physiological variables studied, separating the effects due to RF exposure and those due to heating, therefore, the use of two telephones (real and sham). But warming up by the two phones was not strictly the same. So if there had been an effect, it could perhaps have not only been attributed to the heating of RF emitted by the actual phone, but also to the conductive heating produced by the battery and electronics of the mobile phone. However, no significant changes in CBF-V were observed during or after exposure

to the sham and real phone. Conversely, the transcranial Doppler monitoring could have caused tissue heating, but as the design of the study was adequate, inasmuch as the volunteers undergo TCD monitoring with the same parameters for sham or real RF radiation exposure, this specific heating could not have influenced the comparison between the two experimental sessions. Thus we can conclude that 20 min of mobile phone exposure to RF EMF does not affect cerebral circulation measured by TCD. The temperature increase produced at the level of the skin was mainly produced by the conductive heating of the phone and less by RF exposure. In fact, the skin constitutes the first barrier against the heat transfer to brain tissue, and the relatively cold blood entering the heated area will cool the tissue. Thus the warming derived from the slight rise of the temperature at the level of the skin (up to 28°C) will be weaker at the level of the brain tissue (28). It is therefore unlikely that a physiological reaction will occur in the brain under such variation (29, 30).

The human brain is a complex structure susceptible to many types of damage and disease. Despite being protected by the thick bones of the skull, brain tissue remains exposed to RF. Any changes of cerebral circulation and metabolism have an important role in the processes of neuronal activity as evidenced by electroencephalography (EEG). For interpretation of any EEG changes during mobile phone exposure, we need relevant information of possible changes in cerebral blood flow. Therefore, studies on cerebral circulation are essential to evaluate the possible interaction of exposure to RF with the central nervous system, even more so in the interpretation of data obtained from EEG studies related to mobile phone exposure published during the last years.

CONCLUSION

In conclusion, this study assessed the effects induced by a normal daily exposure (duration: 20 min) to a GSM mobile phone on measures of cerebral blood flow velocity noninvasively and safely evaluated by TCD used within insonation parameters recommended limits. Data showed no significant changes in cerebral blood flow velocity, pulsatility index and resistance index in middle cerebral arteries during exposure. These negative results show that by TCD method no measurable changes were observed in the cerebral blood velocity. Nevertheless, it should be mentioned that other minor biological

and neurophysiological influences during mobile phone exposure might not be detectable by the current method.

ACKNOWLEDGMENTS

This study has been fully funded by INERIS and the program 190 “post Grenelle” for the “pôle applicatif en Toxicologie et Ecotoxicologie” (French Ministry of Ecology and Sustainable Development). The authors wish to thank the Picardie region for the financial contribution that allowed the stand-alone PW Doppler system purchase. We also wish to thank the staff of the clinical research center (CRC) at Amiens University

Hospital for their help in recruiting and selecting subjects and for the clinical examination, Jean Ayoub for the initial design of this study, Marie Antoinette Sevestre for her expertise in vascular medicine and TCD methodology, Joe Wiart for providing experimental facility for RF dosimetry, Péter Juhász for software development of waveform analysis, Sami Savelle and Jafar Keshvari for technical support of test software of mobile phone used in the study.

Received: March 27, 2012; accepted: July 12, 2012; published online: October 29, 2012

REFERENCES

1. <http://www.itu.int/ITU-D/ict/statistics/>
2. Huber R, Treyer V, Borbély AA, Schuderer J, Gottselig JM, Landolt HP, et al. Electromagnetic fields, such as those from mobile phones, alter regional cerebral blood flow and sleep and waking EEG. *J Sleep Res* 2002; 11(4):289–95.
3. Huber R, Treyer V, Schuderer J, Berthold T, Buck A, Kuster N, et al. Exposure to pulse modulated radio frequency electromagnetic fields affects regional cerebral blood flow. *Eur J Neurosci* 2005; 21(4):1000–6.
4. Haarala C, Aalto S, Hautzel H, Julkunen L, Rinne JO, Laine M, et al. Effects of a 902 MHz mobile phone on cerebral blood flow in humans: a PET study. *Neuroreport* 2003; 14(16):2019–23.
5. Aalto S, Haarala C, Brück A, Sipilä H. Mobile phone affects cerebral blood flow in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26(7):885–90.
6. Thuróczy G, Kubinyi Gy, Sinay H, Bakos J, Sipos K, Lénárt Á et al. Human electrophysiological studies on influence of RF exposure emitted by GSM cellular phones. In: Bersani F, editor. *Electricity and magnetism in biology and medicine*. Plenum Press: Oxford; 1999. P. 721–4.
7. Mizuno Y, Moriguchi Y, Hikage T, Terao Y, Ohnishi T, Nojima T, et al. Effects of W-CDMA 1950 MHz EMF emitted by mobile phones on regional cerebral blood flow in humans. *Bioelectromagnetics* 2009; 30(7):536–44.
8. Kwon MS, Vorobyev V, Kännälä S, Laine M, Rinne JO, Toivonen T, et al. No effects of short-term GSM mobile phone radiation on cerebral blood flow measured using positron emission tomography. *Bioelectromagnetics* 2012; 33(3):247–56.

9. Lindholm H, Alanko T, Rintamäki H, Kännälä S, Toivonen T, Sistonen H, et al. Thermal effects of mobile phone RF fields on children: A provocation study. *Prog Biophys Mol Biol* 2011; 107(3):399–403.
10. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recordings of flow velocity in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg* 1982; 57:769–74.
11. Bondar RL, Stein F, Kassam MS, Dunphy PT. Cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler during parabolic flight. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:915–9.
12. Petty GW, Wiebers DO, Meissner I. Transcranial Doppler Ultrasonography: Clinical Applications in Cerebrovascular Disease. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1350–64.
13. Aaslid R. Transcranial Doppler examination techniques. In: Aaslid R, editor. *Transcranial Doppler sonography*. New York: SpringerVerlag; 1986.
14. Alexandrov AV, Neumyer MM. Diagnostic Criteria for Cerebrovascular Ultrasound. In: *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment*. New York: Blackwell Publishing, Elmsford; 2008. Ch. 6.
15. Jorgensen LG. Transcranial Doppler ultrasound for cerebral perfusion. *Acta Physiol Scand Suppl* 1995; 625:1–44.
16. McCartney JP, Thomas-Lukes KM, Gomez CR. *Handbook of Transcranial Doppler*. New York: Springer-Verlag; 1997.
17. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 1974; 67(6Pt1):447–9.
18. Schatlo B, Pluta RM. Clinical applications of transcranial Doppler sonography. *Rev Recent Clin Trials* 2007; 2(1):49–57.
19. Pourcelot L. *Velocimétrie ultrasonore Doppler* Séminaire INSERM. Paris, France:

Editions INSERM; 1974. P. 213–40.

20. Goh D, Minns RA, Hendry GM, Thambyayah M, Steers AJ. Cerebrovascular resistive index assessed by duplex Doppler sonography and its relationship to intracranial pressure in infantile hydrocephalus. *Pediatr Radiol* 1992; 22(4):246–50.
21. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992; 23(5):668–73.
22. Basic standard for the measurement of specific absorption rate related to human exposure to electromagnetic fields from mobile phones (300 MHz-3 GHz). CENELEC EN 5036. Comité Européen de Normalisation Electrotechnique; 2002.
23. Faraci FM, Mayhan WG, Schmid PG, Heistad DD. Effects of arginine vasopressin on cerebral microvascular pressure. *Am J Physiol* 1988; 255(1Pt2):H70–76.
24. Tamaki K, Heistad DD. Response of cerebral arteries to sympathetic stimulation during acute hypertension. *Hypertension* 1986; 8(10):911–7.
25. Settakis G, Lengyel A, Molnár C, Bereczki D. Transcranial Doppler study of cerebral hemodynamic changes during breathholding and hyperventilation tests. *J Neuroimag* 2002; 12:252–8.
26. Wolf M, Haensse D, Morren G, Froehlich J. Do GSM 900MHz signals affect cerebral blood circulation? A near-infrared spectrophotometry study. *Opt Express* 2006; 14(13):6128–41.
27. Curcio G, Ferrara M, Limongi T, Tempesta D, Di Sante G, De Gennaro L, et al. Acute mobile phones exposure affects frontal cortex hemodynamics as evidenced by functional near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;

29(5):903–10.

28. Van Leeuwen GM, Lagendijk JJ, Van Leersum BJ, Zwamborn AP. Calculation of change in brain temperatures due to exposure to a mobile phone. *Phys Med Biol* 1999; 44(10):2367–79.
29. Sminia P, van der Zee J, Wondergem J, Haveman J. Effect of hyperthermia on the central nervous system: a review. *Int J Hyperther* 1994; 10(1):1–30.
30. Haveman J, Sminia P, Wondergem J, van der Zee J, Hulshof MC. Effects of phones on regional cerebral blood flow in humans. *Bioelectromagnetics* 2009; 30(7):536–44.

1.2 Etude 1-b : Effets des RF sur la circulation cutanée

1.2.1 Résumé

Le but de cette étude était d'établir si le flux de la micro-vascularisation cutanée pourrait être modifiée par l'exposition à des ondes radiofréquences (RF) émises par un téléphone mobile GSM 900 MHz en comparaison avec une exposition 'sham' et de déterminer si des modifications éventuelles sont liées à l'échauffement des composants électroniques du téléphone ou à l'exposition aux ondes RF.

Cette étude a été réalisée par Nathalie Loos sur les mêmes volontaires que l'étude 1-a et simultanément aux enregistrements Doppler transcrânien.

Pour mesurer les variations du débit micro-circulatoire cutané et la température de la peau chez des volontaires adultes sains, un système laser Doppler fluxmétrique thermostatique a été utilisé. Ces deux paramètres ont été enregistrés de façon concomitante sur le plan spatio-temporel à température ambiante constante avant, pendant et après 20 min d'exposition aux RF dans une session de vraie exposition 'exposée' et une session 'sham' d'exposition fictive. L'activité nerveuse autonome sympathique contrôlant localement le tonus vasomoteur cutané, a été analysée. La capacité vasodilatatrice maximale dite réserve vasodilatatrice des micro-vaisseaux cutanés, a été évaluée au cours d'une hyperémie réactive en réponse à un test de provocation thermique locale au niveau des sondes laser (44 °C).

Au cours de la session d'exposition aux RF, la microcirculation de la peau augmente significativement par rapport à la session d'exposition 'sham'. Les deux sessions 'sham' et 'exposée' ne diffèrent pas significativement en terme d'augmentation de température de la peau au cours du temps. La capacité de vasodilatation des micro-vaisseaux sanguins cutanés a été supérieure au décours de l'exposition aux RF par rapport à l'exposition 'sham'.

En conclusion, les résultats suggèrent l'existence d'un effet vasodilatateur spécifique des RF émises par le téléphone mobile sur la perfusion cutanée.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le journal *Microcirculation* présentée ci-après. 2013 Avril 17. doi: 10.1111/micc.12062.

I.2.2 Article 2: 'Is the effect of mobile phone radiofrequency waves on human skin perfusion non-thermal?'

Nathalie Loos¹, György Thuróczy², Rania Ghosn^{1,2}, Valérie Brenet-Dufour³, Sophie Liabeuf^{3,4}, Brahim Selmaoui^{1,2}, Jean-Pierre Libert¹, Véronique Bach¹, Momar Diouf⁵, René de Seze^{1,2}.

¹PériTox Laboratory (EA 4285-UMI01), Faculty of Medicine, Jules Verne University of Picardy, Amiens, France;

²PériTox Laboratory (EA 4285-UMI01), National Institute of the Industrial Environment and Risks (INERIS), Verneuil-en-Halatte, France;

³Clinical Research Centre, Division of Clinical Pharmacology, Amiens University Medical Centre, France;

⁴INSERM U1088, Faculty of Pharmacy, Jules Verne University of Picardy, Amiens, France;

⁵Direction of Clinical Research and Innovation, Amiens University Medical Centre, France.

Abstract:

OBJECTIVE: to establish whether skin micro blood flow can be modified by exposure to the radiofrequency waves emitted by a mobile phone when the latter is held against the jaw and ear.

METHODS: Variations in skin micro blood flow and skin temperature in adult volunteers were simultaneously recorded with a thermostatic laser Doppler system during a 20-minute "radiofrequency" exposure session and a 20-minute "sham" session. The skin microvessels' vasodilatory reserve was assessed with a heat challenge at the end of the protocol.

RESULTS: During the radiofrequency exposure session, skin micro blood flow increased (vs. baseline) more than during the sham exposure session. The sessions did not differ significant in terms of the skin temperature time-course response. The skin microvessels' vasodilatory ability was found to be greater during radiofrequency exposure than during sham exposure.

CONCLUSIONS: Our results reveal the existence of a specific vasodilatory effect of mobile phone radiofrequency emission on skin perfusion.

INTRODUCTION

With the increasing use of mobile phones, the question of whether the associated radiofrequency fields have harmful effects on various target organs has become very important. The most frequent complaints relate to (i) a heating feeling when the face is directly in contact with the mobile phone and (ii) headache. Symptoms related to skin vascularization and heating include a burning sensation in the eyes or over the face, skin rashes and sunburn-like redness [1]. It has been shown that the heat released by a mobile phone's electronic components increases the local skin temperature (Tsk) [2-3]. However, there is much debate as to whether there is a causal relationship between exposure to mobile phone electromagnetic fields and the occurrence of symptoms unrelated to heating. No correlation between the occurrence of these symptoms and exposure to electromagnetic fields has been demonstrated in double-blind studies [4]. Some researchers have reported changes in cerebral blood flow during and/or after mobile phone exposure [5-9]. Vasodilatory processes in intracranial and extracranial blood vessels may be related to the self-reported symptoms (such as headache and tinnitus) that occur during exposure to electromagnetic fields [10-15]. Only one study has shown that facial skin micro blood flow (SkBF) could be modified by mobile phone exposure when the phone was in contact with the skin [16]. However, the latter study did not feature a control situation (e.g. a sham exposure session) and did not monitor Tsk (which is known to influence SkBF). Hence, it is difficult to say whether the observed increases in SkBF were solely due to the heat produced by the mobile phone. Lastly, the ambient temperature (which can also influence the skin's blood flow reactivity) was not controlled [16].

Objectives:

We sought to establish whether the elevation of SkBF induced by mobile phone contact could be solely explained by the heating produced by the device when either emitting radiofrequency waves (in an exposure session) or not (in a sham session). To this end, control exposures were performed (i.e. a sham session versus radiofrequency exposure) and the room's ambient temperature was closely controlled. The same sets of parameters were measured on the other side of the face (i.e. to compare the exposed side

with the non-exposed side), in order to determine whether a putative effect affected the exposed side only or (through a systemic reaction) both sides of the face. To check these hypotheses, SkBF and Tsk were recorded at the same sites during sham exposure (i.e. heating only) and radiofrequency exposure (i.e. heating + radiofrequency exposure) on the exposed and non-exposed sides of the face. Moreover, the potential effect of mobile phone use on skin microvessel reactivity has never previously been studied. Here, we studied this parameter by applying a heat challenge under the various exposure conditions.

MATERIALS AND METHODS

Inclusion/exclusion criteria and characteristics of the study population

Twenty Caucasian, healthy, young adult volunteers were included in this two-session study. The protocol was approved by the local independent ethics committee (*Comité de Protection des Personnes Nord- Ouest II*, Amiens, France). The trials were performed in a licensed facility (Clinical Research Centre, South Hospital, Amiens University Hospital, Amiens, France). The characteristics of the study population were as follows: 12 women, 8 men; mean \pm standard deviation (SD) age: 25 ± 3.9 yr; body weight: 68.3 ± 11.4 kg; height: 173 ± 9.5 cm, systolic/diastolic blood pressure: $121/75 \pm 12/9$ mmHg; resting heart rate: 69 ± 9 bpm, pulse oxygen saturation: 98.2 ± 0.6 % (using an SpO₂/blood pressure/heart rate monitor from CIC MED, Amiens, France). The subjects were told not to take vasoactive or anti inflammatory drugs for the 10 days preceding the study. Subjects known to have a personal medical history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia or any cardiovascular, sensory or neurological disease were excluded from the study. Tea, coffee and alcohol were forbidden on the day before the experiments. The subjects did not exercise or consume food for at least 1h prior to each experiment. The use of facial cosmetics was prohibited, although male subjects had to have shaved on the day of the experiment. The test sessions were performed at the same time of the day, in order to minimize ultradian variations in cutaneous vascular parameters. Subjects wore light clothes and were studied in a semi-recumbent, supine position. The subject was not covered with a blanket. The room temperature was kept constant at 24.0 ± 0.6 °C (relative humidity: 45-50%; air velocity: ≤ 0.10 m.s⁻¹, i.e. natural

convection conditions). The bed was located in the centre of a naturally lit room (i.e. far from the windows, in order to reduce air currents and radiative heat exchanges). Potentially conductive jewellery (ear-rings, etc.) was prohibited, to avoid disturbance of the laser Doppler signals.

Laser Doppler measurements of SkBF and Tsk

Laser Doppler system.

A thermostatic laser Doppler system (Flowmeter Periflux System 5010, Perimed, France) was used to continuously record SkBF and Tsk. This method has a high time resolution and has been specifically designed for studying SkBF at a wavelength of 780 nm. The system measures local skin microcirculatory blood perfusion provided by the arterioles and arteriovenous anastomoses. Relative SkBF was expressed in perfusion units (PUs), which corresponds to the number of blood cells in the measured volume multiplied by the latter's mean velocity.

Calibration.

The equipment was calibrated before each session. The arbitrary PU was directly related to a physical motility standard, which is based on the signal produced by Brownian motion in a 0.5% suspension of 0.48 μ m diameter polystyrene microspheres at 20°C (normal value: 250 ± 5 PU).

Measurements.

To investigate changes over time in SkBF and Tsk at the same anatomical site, two small, angled, thermostatic laser Doppler probes (PROBE 457, Perimed, France) were stuck to the cheek (1 cm in front of the ear lobe) on the ipsilateral side (i.e. the side exposed to mobile phone) and the contralateral (non-exposed) sides of the face. Particular care was taken to firmly attach the probes to the skin with special laser-translucent, double-sided adhesive strips (PF 105-3, Perimed) that avoided local vasoconstriction.

Each probe contained two optical fibres; one carried the laser beam to the tissue, whereas the other captured the beam back-scattered from the tissue and carried it to the photodetectors for conversion into an electronic signal. Flow measurements were coupled with temperature recordings in the same skin area; the thermostatic probe was integrated into the miniature, spherical laser Doppler probe (with a black, insulating, protective envelope; diameter: 10 mm; thickness: 8 mm; fibre separation: 0.25 mm). These thermostatic laser Doppler probes were also used to measure blood perfusion during a local heat challenge performed at the end of the protocol and in which the thermostatic system warmed the whole tissue area under the probe (i.e. 1 cm in diameter).

Radiofrequency exposure and dosimetry

The exposure and sham session were performed in random order. The “radiofrequency” or “sham” mobile phone was positioned against the left ear (using a helmet-like holder), as during normal vocal mode use.

The holder freed the subject from the need to hold the mobile phone over the laser Doppler probe without changing the position or pressure. Hence, the mobile phone touched (but did not greatly press against) the thermostatic laser Doppler probe. The subjects were exposed to a commercially available, dual-band GSM mobile phone (PHOENIX, model: Nokia 6650). The phone was connected to a personal computer to standardize and set the required frequency and radiofrequency power using service software (Nokia Corp., Finland). The participants received GSM-modulated exposure at the mobile phone's full power (peak: 2 W; average: 250 mW, pulse modulated with a 1/8 duty cycle) at 900 MHz for 20 minutes.

During the exposure, the phone was placed so that its long axis was aligned with an imaginary line from the opening of the ear canal to the corner of the mouth. Actual or sham radiofrequency exposure was performed by respectively connecting a 50-Ohm resistive load or an open-circuit dummy load to the mobile phone's remote antenna connector. The resistive load and the open-circuit dummy load had the same shape and structure, in order to maintain the study's double-blind nature.

The specific absorption rate (W/kg) was measured with a twin Specific

Anthropomorphic Mannequin phantom (Antennessa, Rennes, France) filled with standard brain tissue equivalent liquid (Satimo, Brest, France). A small electric field probe (O6-EP64, Satimo, Brest, France) connected to a microvoltmeter (Keithley Instruments Inc., Cleveland, OH, USA) was used to measure the electric field strength within the liquid. Calibration was based on immersing an open-ended coaxial cable connected to a vector network analyser (Wiltron 360B, Anritsu-Wiltron Company, Morgan Hill, CA, USA). The phone was held against the phantom in the “touch position” with a non-metallic holder, according to the European Committee for Electrotechnical Standardization (CENELEC) standard EN 50361 [17]. The probe was moved by a servo-driven XYZ positioning system fitted with a robotic 3D stepper motor (Charlyrobot SA, France). The maximum specific absorption rate was 0.49 W/kg, when averaged over 10 g of tissue.

To confirm the effectiveness of the load, the sham mobile phone's specific absorption rate and surface electric field were measured. Indeed, the specific absorption rate for the sham mobile phone was below the system's limit of detection (0.001 W/kg) at all positions on the phantom. No radiofrequency fields were detected at the sham mobile phone's surface.

Protocols

A rest period of at least 30 minutes was imposed (so that the Tsk could stabilize) before SkBF measurements. The subject was instructed not to speak or smile, so as not to disturb the laser Doppler signal. All sources of noise and distraction (music, nearby conversations, etc.) were excluded. The subject was instructed to relax, avoid intense mental activity and remain in a state of quiet wakefulness with his/her eyes open. Two crossover exposure sessions were performed under double-blind conditions, with “radiofrequency” and “sham” exposure in random order and by using the corresponding phones. Each exposure was preceded by a 5-minute control baseline period. The phone was carefully removed (without touching the laser Doppler probe) after 20 minutes of exposure, in order to mimic actual mobile phone use. Mean values of SkBF were analyzed for 1-minute blocks of continuous recordings at the following time points in each session: (i) 5 minutes before the start of exposure (as a baseline control, before placing the phone against the ear), (ii) after 1, 5, 10, 15 and 20 minutes of actual or sham exposure and (iii)

1, 5, 10, 15 and 20 minutes after the end of actual or sham exposure. A heat challenge was performed 25 minutes after the end of exposure by locally heating both sides of the face to 44°C for 1 minute, followed by a 30-minute period for the return to baseline. This hyperthermia challenge induces local hyperaemia, which reflects the skin microvessels' ability to dilate in response to heating [18]. This early increase in perfusion was stable for some minutes (a typical example is shown in Figure 1). This early perfusion peak is related to local nervous sensory activity only and not to systemic endothelial activity (e.g. nitric oxide mechanisms), which appear later (at the called “plateau”) during prolonged, heat-induced vasodilatation [19-22].

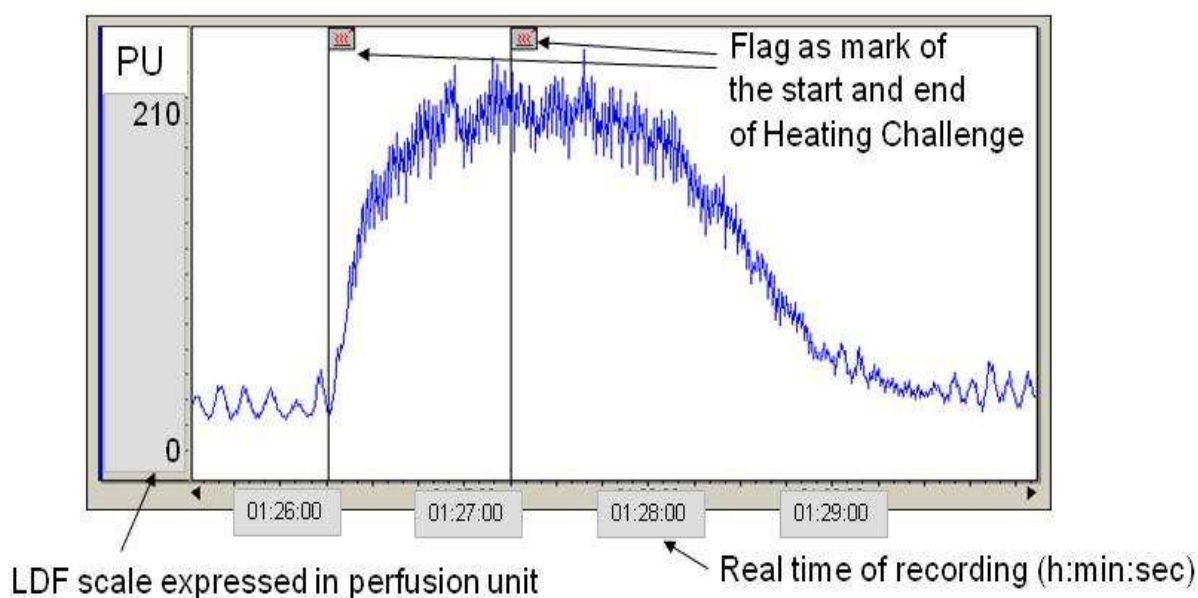


Figure 1. A typical example of a skin hyperaemic response after a 1-minute heat challenge.

Data processing and statistics

Data processing.

Data were sampled at 32 Hz, stored and then analyzed using Perisoft software (version 2.10, Perimed). Output data were exported and processed with Microsoft Excel® (version 2007) and then GraphPad Prism® software (version 5.02, GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Analyses of variance (ANOVAs) and post-hoc analyses were performed with SAS® software (version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC).

Descriptive parameters for our population were presented as mean \pm SD for quantitative variables. For the analysis of baseline values, a mixed ANOVA model with random intercept was used to study a possible relationship between exposure conditions (radiofrequency vs. sham exposure), the side of the face (the mobile phone side vs. the control side) and SkBF (an independent variable). The threshold for statistical significance was set to 0.05. A Wilcoxon signed rank test was used to perform pairwise comparisons of SkBF on the mobile phone side and on the control side of the face during the radiofrequency session. As two comparisons were performed, Bonferroni-Holm adjusted p-values were computed to control for inflation of the type 1 error. The main SkBF parameters were then calculated: the area under the curve (AUC) and the maximum value (Max) recorded in the first 20 minutes of exposure provide accurate indexes of the time course of the blood flow. As there was no change in SkBF or skin temperature on the contralateral side of the face during either the radiofrequency or the sham exposure, these data for that side were not analyzed further.

The normality of the data distribution for SkBF and Tsk AUC and Max on the phone side was then checked with the D'Agostino-Pearson omnibus K2 test. The radiofrequency and sham sessions were then compared for the exposed side of the face using a Student's paired t-test. A Bonferroni-Holm correction was applied when multiple tests were performed on non-independent variables: for the two tests applied to the AUC and Max, the p-value was multiplied by a factor of 2. The same tests were used to compare Tsk data in the two exposure conditions.

Due to the well-known overall asymmetry of blood flow when comparing the left and right sides of the face [23-24], heat challenge responses for the phone-exposed side and the contralateral side cannot be compared directly. Hence, the radiofrequency and sham exposure sessions were compared for each side of the face separately.

RESULTS

Baseline period:*Skin perfusion.*

For a given side of the face, the radiofrequency and sham exposure sessions did not differ significantly in terms of the SkBF (radiofrequency SkBF = 25.5 ± 14.2 PU; sham SkBF = 28.4 ± 13.1 PU; $p=0.15$, paired- t test in 20 subjects for the exposed side of the face; radiofrequency SkBF = 28.6 ± 12.4 PU; sham SkBF = 32.6 ± 13.6 PU; $p=0.13$, for the contralateral side).

For the radiofrequency exposure session, the mean baseline SkBF on the exposed side of the face did not differ significantly from the value on the contralateral side: $p=0.25$. For the sham exposure session, the mean baseline SkBF was slightly lower on the exposed side than on the contralateral side: $p=0.04$.

Skin temperature.

For the radiofrequency exposure session, the mean baseline Tsk on the exposed side of the face was $33.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$ and differed significantly from that on the contralateral side of the face ($33.3 \pm 0.7^\circ\text{C}$, $p=0.02$). This inter-side difference was not found for the sham exposure session ($33.2 \pm 0.7^\circ\text{C}$ vs. $33.3 \pm 0.8^\circ\text{C}$, $p=0.39$). The radiofrequency and sham exposure sessions did not differ significantly in terms of the mean baseline Tsk on the exposed side of the face ($p=0.22$) or on the contralateral (non-exposed) side ($p=0.97$).

Exposure period:

On the control side of the face, the sham and radiofrequency exposure sessions gave rise to similar response profiles for the mean SkBF and mean Tsk values (Figures 2A and 2B). During radiofrequency exposure, the SkBF on the exposed side was much greater during radiofrequency exposure than during sham exposure ($p=0.0496$ for SkBF AUC ($t=3.1$; $df=19$) and $p=0.0062$ for SkBF Max ($t=2.1$; $df=19$), in pairwise comparisons). No significant radiofrequency vs. sham difference was observed for the skin temperature Tsk ($p>0.05$).

The heat challenge:

When heating the skin locally to 44°C on both sides of the face at the same time, the

early peak value for SkBF (i.e. the raw data after 1 minute) on the exposed side of face was significantly greater after the radiofrequency exposure session than after the sham exposure session ($p < 0.0001$) (Figure 3). As a positive control, no difference on the contralateral (non-exposed) side was found when comparing radiofrequency and sham exposure sessions (201 ± 66 PU vs. 186 ± 65 PU, respectively; $p = 0.28$).

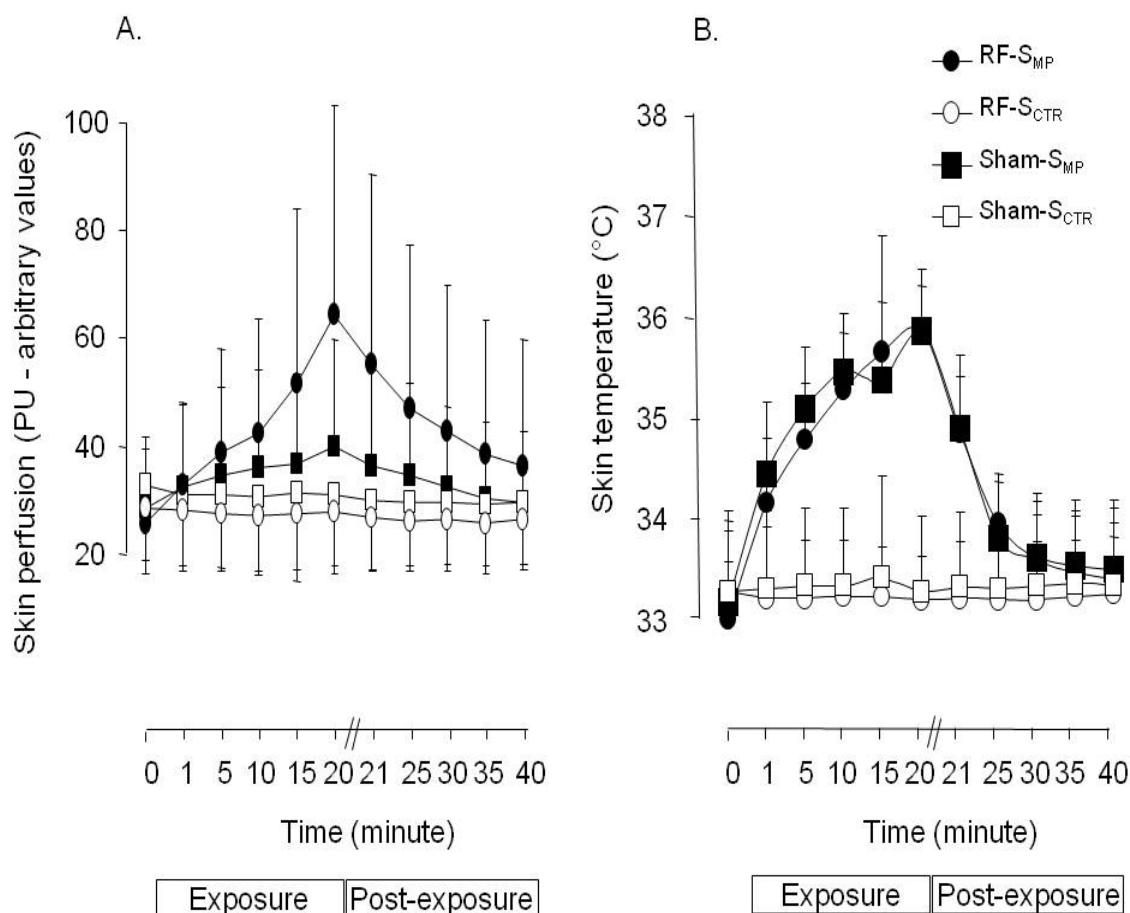


Figure 2. Raw data of mean skin perfusion (A) and the corresponding local skin temperature (B) during 20 minutes of exposure to mobile phone radiofrequency radiation and then for 20 minutes after the end of Exposure. Data for one-minute periods are expressed as the mean \pm SD in 20 young adult subjects at baseline (0) and after 1, 5, 10, 15 and 20 minutes of real or sham exposure and then 1, 5, 10, 15 and 20 minutes after the end of radiofrequency or sham exposure. Raw skin perfusion data are expressed in arbitrary perfusion units (PUs). The skin temperature is expressed in °C. The conditions are as follows:

SkBF on the side of the head with the real mobile phone (RF-SMP: black circles) and on the contralateral side (RF-SCTR: white circles), during and after a radiofrequency exposure session; SkBF on the side of the head with the sham mobile phone (Sham-SMP: black squares) and on the contralateral side (Sham-SCTR: white squares), during and after a sham exposure session.

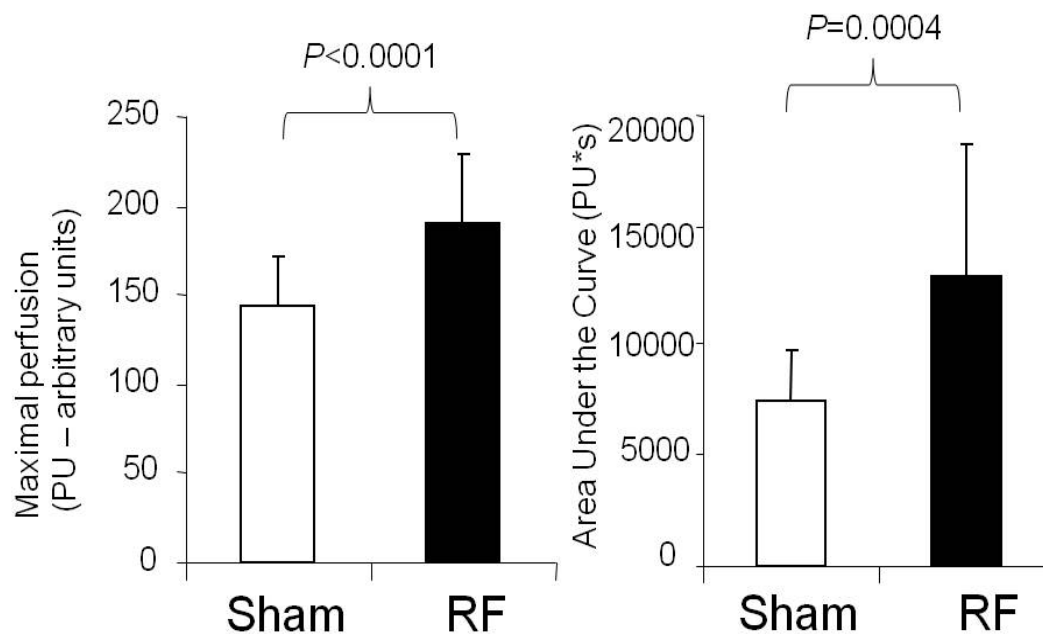


Figure 3. Maximum skin perfusion during the heat challenge. Raw skin perfusion data (expressed in perfusion units, PU) and area under the curve are presented as mean \pm SD values in 20 subjects during maximal vasodilatation at 44°C for a 1 min period following radiofrequency exposure at the side of the head with the mobile phone (i.e. the exposed side). Statistically significant differences between radiofrequency (RF) and sham exposures are indicated by *P*.

DISCUSSION

Anatomical and physiological links between peripheral and central (intracranial) vascularization allow heat exchanges between blood vessels in the face and those of the brain. It is known that selective brain cooling can occur during hyperthermia (such as during intensive physical exercise, in a warm bath or in fever situations) [25-26]. In an attempt to maintain a constant brain temperature, the rise in body temperature (up to 39°C) triggers an increase in blood flow from the brain to the face (notably through the emissary veins) [25-29]. In the present study, the absence of a blood flow increase on the contralateral side of the face means that the observed effect was local and was not related to hemodynamic changes in the body as a whole (which would have been evidenced on both sides of the face). Hence, it is unlikely that cutaneous heating induced by a mobile phone can trigger significant hemodynamic changes in cerebral vessels via the conductive heating of blood *per se*. An echo Doppler study performed under the same experimental conditions and with the same radiofrequency exposure did not show any

significant change in flow from the brain arteries [30]. These observations show that the brain's haemodynamics were not perturbed by local skin heating.

During the baseline control period, the raw PU values were relatively low and constant for each subject. This indirectly reflects the skin vasomotor tone activity (mainly controlled by the vasoconstrictor α 1- adrenergic nervous system) at a comfortable, thermoneutral ambient temperature of 24°C for humans wearing light clothing at rest [31-34]. Direct heating effects at $\sim +2^\circ\text{C}$ over baseline (i.e. increases in Tsk due to the mobile phone's electronic components) were observed in both sham and radiofrequency exposure sessions. This corresponds to the well-known "passive vasodilation" phenomenon (inducing an increase in SkBF) caused by a decrease in the baseline sympathetic vasoconstrictor tone [35-36].

By assessing Tsk with an infrared camera, Straume et al. also observed similar heating after 30 minutes of exposure to a mobile phone [3]. Using a laser Doppler technique, Monfrecola et al. [16] concluded that SkBF was greater with a mobile phone turned on than with a mobile phone turned off. However, as there was no sham group, it is difficult to say whether this finding was related to the study design or to a specific effect of radiofrequency exposure. Skin temperature was not recorded at the same time as SkBF.

Moreover, the room temperature was not reported and it is known that ambient temperature can strongly modify peripheral skin vasomotricity. Hence, it was impossible to say whether or not the elevation of SkBF was solely due to the local heating produced on skin by the mobile phone. In the present study, we simultaneously measured SkBF and Tsk with the same spatiotemporal resolution. We found that skin vasodilation on the mobile phone side of the face was much greater during radiofrequency exposure than during sham exposure - even though the two sessions did not differ significantly in terms of Tsk (i.e. an increase of 2.7°C over the baseline after 20 min of radiofrequency exposure or sham exposure). Given that the Tsk curves for sham and radiofrequency exposure sessions were exactly the same (i.e. superimposable, with a mean temperature at 20 min = 35.9°C in both sessions), the difference in SkBF curves between the radiofrequency exposure session (mean SkBF at 20 min = 65 PU) and the sham session (mean SkBF at 20

min=40 PU) exposures can be attributed to a specific effect of radiofrequency waves on the skin's microcirculation. The SkBF curve of the radiofrequency exposure session reflects the sum of the radiofrequency effect and the heating effect due to the mobile phone's battery and electronic components.

Our results show for the first time that the effect of radiofrequency exposure on skin vasomotricity reported by Monfrecola *et al.* [16] (see the SkBF data for the radiofrequency-exposed side in the present study) potentiates the electronic components' thermal influence (see the SkBF data for on sham exposed side) and is non-thermal.

It is important to emphasize that the measurements of local cutaneous temperature were performed under normal conditions, i.e. the cutaneous temperature under the laser Doppler probe was not controlled thermostatically. This is possible because the ambient temperature was closely controlled and the subject was close to thermoneutrality (see *Materials and Methods* section). In this case, the overlap between the two curves of exposure session (see Figure 2B) is real.

As mentioned above, the SkBF corresponds to the product of the blood cell velocity and the concentration of moving blood cells. Since cannot vary of the studied here, a larger signal must be due to an increase in blood cell velocity, which at the capillary level can only result from an increase in arteriolar diameter, i.e. vasodilation. The latter can be caused by two main processes: inhibition of the sympathetic, noradrenergic vasoconstrictor system and activation of the non-noradrenergic, active vasodilatory system. Cutaneous vasodilation can be due to the release of sympathetic noradrenergic vasoconstrictor tone [35-36]. The main contributors to non-adrenergic vasodilation are endothelial factors such as nitric oxide, vasoactive intestinal peptide, neuropeptide Y, substance P and histamine [36-39]. These neuronal and endothelial factors can modify the basal arteriolar myogenic tone [40], which has been defined as "a maintained basal state of contraction which arises within a muscle, without involvement of external factors" [41]. Possible ways of determining the process that is predominantly involved in the effect observed here will be discussed below.

During application of a 1-minute post-exposure heat challenge, the hyperaemic

response showed that radiofrequency exposed skin microvessels dilated more than sham-exposed microvessels did.

Given that the laser Doppler technique uses 2 measurement probes (one for each side of the face), the two sides' respective hyperaemic responses to the heat challenge cannot be compared because it is known that SkBF values differ from one anatomical site to another in a given person [23-24]. Hence, the heat challenge on the contralateral (non-exposed) side was just used to check that the challenge was working well (i.e. as a positive control). The radiofrequency and sham exposure sessions were always compared for the same side of the face.

The radiofrequency-exposed vessels thus appeared to have a larger vasodilatory reserve at the onset of the hyperaemic response. Dilatory ability depends on the mechanical properties of the skin arterioles and arteriovenous anastomoses, which act as resistances. Hence, large changes in the vessels' diameter can trigger substantial changes in SkBF [42]. The vasoconstrictor tone of the skin's microvessels (mainly the arterioles) is abolished during this "early" peak of the hyperaemic response (within the first minute of heating) [43]. It is important to bear in mind that a neuropeptide-Y-mediated nociceptive loop reflex is activated when the skin is heated above 42°C (as was the case here for the heat challenge) [44-45].

Our results suggest that this reflex could be exacerbated by radiofrequency exposure (relative to sham exposure), since the skin vessels' hyperaemic response was much stronger. The facial skin's nervous inputs are also connected to the trigeminal sensory nuclear complex, which receives somatosensory inputs and provides feedback modulation to higher brain centres [46-48]. It would be interesting to see whether or not these loop-reflex nervous mechanisms are involved by chemically inhibiting their activity.

Conclusion

By measuring SkBF and controlling Tsk with the same spatiotemporal resolution in human subjects at thermoneutrality, we identified specific, athermal modifications of the skin blood flow during mobile phone radiofrequency exposure. The cumulative effect of radiofrequency exposure and heating by the mobile phone leads to strong increases in skin perfusion. The athermal effects of radiofrequency exposure on SkBF were seen both during and after acute exposure.

Perspectives

Further research is now required to understand the physiological mechanisms that underlie the observed changes in the activity of the neurogenic and non-neurogenic components controlling skin vasomotricity.

One such approach could involve a fast Fourier transform analysis of the laser Doppler perfusion signal over several minutes: low observed frequencies would suggest a myogenic mechanism (0.02-0.06 Hz) and high frequencies would suggest a neurogenic mechanism (0.06-0.2 Hz). Given that the vasodilatory mechanisms controlling skin vasomotion are more active during radiofrequency exposure than during sham exposure, it would be interesting to see whether or not the increase in SkBF (on the mobile phone side) is due to a change in the sympathetic activity controlling vasomotor tone [35-36]. The relative contribution of various vasodilators (mediated by neurogenic and non-neurogenic processes) could be investigated by using intradermal microdialysis [38] and the administration of specific inhibitors (such as L-nitroarginine methyl ester for nitric oxide) [37]. It would also be interesting to look at the possible longterm consequences of repeated increases in vasodilatation.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the staff at the Clinical Research Centre at Amiens University Hospital for their help in recruiting and selecting subjects and for performing the clinical examinations. We also thank Joe Wiart for providing the experimental facility for

radiofrequency dosimetry and Sami Savela and Jafar Keshvari for technical assistance with the mobile phone test software used in the study. We thank Jonathan Meynier (Clinical Research Centre, North Hospital, Amiens, Picardy, France) for his expertise in statistical analysis and David Fraser (Biotech Communication SARL, Damery, France) for advice on the manuscript's English.

REFERENCES

1. Rösli M. Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: a systematic review. *Environ Res.* 107:277-287, 2008.
2. Anderson V, Rowley J. Measurements of skin surface temperature during mobile phone use. *Bioelectromagnetics.* 28:159-162, 2007.
3. Straume A, Oftedal G, Johnsson A. Skin temperature increase caused by mobile phone: a methodological infrared camera study. *Bioelectromagnetics.* 26:510-519, 2005.
4. World Health Organisation. Electromagnetic fields and public health: Electromagnetic Hypersensitivity. WHO factsheet 296, 2005.
5. Huber R, Treyer V, Borbély AA, Schuderer J, Gottselig JM, Landolt HP, Werth E, Berthold T, Kuster N, Buck A, Achermann P. Electromagnetic fields, such as those from mobile phones, alter regional cerebral blood flow and sleep and waking EEG. *J Sleep Res.* 11(4):289-295, 2002.
6. Huber R, Treyer V, Schuderer J, Berthold T, Buck A, Kuster N, Landolt HP, Achermann P. Exposure to pulse modulated radio frequency electromagnetic fields affects regional cerebral blood flow. *Eur J Neurosci.* 21:1000-1006, 2005.

7. Haarala C, Aalto S, Hautzel H, Julkunen L, Rinne JO, Laine M, Krause B, Hamalainen H. Effects of a 902 MHz mobile phone on cerebral blood flow in humans: A PET study. *Neuroreport*. 14:2019-2023, 2003.
8. Aalto S, Haarala C, Brück A, Sipilä H, Hämäläinen H, Rinne JO. Mobile phone affects cerebral blood flow in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 26(7):885-890, 2006.
9. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Vaska P, Fowler JS, Telang F, Alexoff D, Logan J, Wong C. Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *JAMA*. 305(8):808-813, 2011.
10. Moskowitz MA, Reinhard JF Jr, Romero J, Melamed E, Pettibone DJ. Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there a relation to the headache phase of migraine? *Lancet*. 2(8148):883-885, 1979.
11. Vass Z, Shore SE, Nuttall AL, Miller JM. Direct evidence of trigeminal innervation of the cochlear blood vessels. *Neuroscience*. 84(2):559-567, 1998.
12. Abdel-Rassoul G, Abou El-Fateh O, Abou Salem M, Michael A, Farahat F, El-Batanouny M, Salem E. Neurobehavioral effects among inhabitants around mobile phone base stations. *NeuroToxicology*. 28: 434-440, 2007.
13. Hutter HP, Moshhammer H, Wallner P, Kundi M. Subjective symptoms, sleeping problems, and cognitive performance in subjects living near mobile phone base stations. *Occup Environ Med* 63:307- 313, 2006.
14. Hutter HP, Moshhammer H, Wallner P, Cartellieri M, Denk-Linnert DM, Katzinger M, Ehrenberger K, Kundi M. Tinnitus and mobile phone use. *Occup Environ Med*. 67: 804-808, 2010.

15. Chia SE, Chia HP, Tan JS. Prevalence of Headache among Handheld Cellular Telephone Users in Singapore: A Community Study. *Environ Health Perspect.* 108:1059-1062, 2000.
16. Monfrecola G, Moffa G, Procaccini EM. Non-ionizing electromagnetic radiations, emitted by a cellular phone, modify cutaneous blood flow. *Dermatology.* 207:10-14, 2003.
17. CENELEC EN 50361, Basic Standard for the measurement of Specific Absorption Rate related to human exposure to electromagnetic fields from mobile phones (300 MHz-3 GHz). CENELEC, 2002.
18. Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol.* 109(4):1239-46, 2010.
19. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc.* 78:603-612, 2003.
20. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation.* 19(1):47-64, 2012.
21. Boccalon H. Doppler au laser: méthodes d'exploration de la microcirculation chez l'homme. In: Masson, edited by *Microcirculation clinique*. Paris.1996, p. 91-108.
22. Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci.* 27(9):503-508, 2006.
23. Johnson JM, Taylor WF, Shepherd AP, Park MK. Laser-Doppler measurement of skin blood flow: comparison with plethysmography. *J Appl Physiol.* 56(3):798-803, 1984.

24. Benedicic M, Dolenc VV, Stefanovska A, Bosnjak R. Left-right asymmetry of the facial microvascular control. *Clin Auton Res.* 16(1):58-60, 2006.
25. Boulant JA. Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation. *J Appl Physiol* 100(4):1347-1354, 2006.
26. Cabanac M, Caputa M. Open loop increase in trunk temperature produced by face cooling in working humans. *J Physiol* 289:163-174, 1979.
27. Hertzman AB, Randall WC, Piess CN, Seckendorf R. Regional rates of evaporation from skin at various environmental temperatures. *J Appl Physiol* 5:153-161, 1953.
28. Caputa M, Kadziela W, Narebski J. Significance of cranial circulation for the brain homeothermia in rabbits. II. The role of the cranial venous lakes in the defence against hyperthermia. *Acta Neurobiol Exp.* 36(6):625-37, 1976.
29. Narebski J. Human brain homeothermy during sleep and wakefulness: an experimental and comparative approach. *Acta Neurobiol Exp.* 45(1-2):63-75, 1985.
30. Ghosn R, Thuróczy G, Loos N, Brenet-Dufour V, Liabeuf S, de Seze R, Selmaoui B. Effects of GSM 900 MHz on Middle Cerebral Artery Blood Flow Assessed by Transcranial Doppler Sonography. *Radiat Res.* 178(6):543-550, 2012.
31. Hardy JD, Du Bois EF. Differences between men and women in their responses to heat and cold. *Proc. Natl Acad. Sci.* 26:389-398, 1940.
32. ISO 2005. Ergonomics of the Thermal Environment Analytical Determination and Interpretation of Thermal Comfort Using Calculation of the PMV and PPD Indices and Local Thermal Comfort Criteria Geneva, International Organization for Standardization. 2005.

33. Natsume K, Ogawa T, Sugenoja J, Ohnishi N, Imai K. Preferred ambient temperature for old and young men in summer and winter. *Int. J. Biometeorol* 36:1-4, 1992.
34. Tanaka M, Desruelle AV, Sari H, Candas V, Tanaka K, Maeda T. Effects of Decreasing Air Temperature on Peripheral Thermal Reactions in Males and Females Masatoshi. *Environ Health Prev Med* 8:178-183, 2003.
35. Rasch W, Cabanac M. Vasomotor response of the human face: laser-Doppler measurements during mild hypo- and hyperthermia. *Acta Physiol Scand* 147(4):431-6, 1993.
36. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol* 109: 1221-1228, 2010.
37. Kellogg DL Jr, Zhao JL, Wu Y. Neuronal nitric oxide synthase control mechanisms in the cutaneous vasculature of humans in vivo. *J Physiol* 586: 847-857, 2008.
38. McCord GR, Cracowski JL, Minson CT. Prostanoids contribute to cutaneous active vasodilation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291: R596-R602, 2006.
39. Zhao M, Bai H, Wang E, Forrester JV, McCaig CD. Electrical stimulation directly induces preangiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors. *J Cell Sci*. 117(3):397-405, 2004.
40. Osol G, Brayden J. Prologue: vascular myogenic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H2157-H2159, 2002.

41. Johansson B. Myogenic tone and reactivity: definitions based on muscle physiology. *J Hypertens Suppl* 7: S5-S8, 1989.
42. Lossius K, Eriksen M, Walløe L. Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: connection with heart rate and blood pressure variability. *J Physiol* 460:64-655, 1993.
43. Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR. In: *Primer on the autonomic nervous system*. Edited by Elsevier, Third Edition, 2012.
44. Hodges GJ, Jackson DN, Mattar L, Johnson JM, Shoemaker JK. Neuropeptide Y and neurovascular control in skeletal muscle and skin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297:R546-R555, 2009.
45. Stephens DP, Saad AR, Bennett LA, Kosiba WA, Johnson JM. Neuropeptide Y antagonism reduces reflex cutaneous vasoconstriction in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H1404-H1409, 2004.
46. Kuypers HG. Central cortical projections to motor and somato-sensory cell groups. An experimental study in the rhesus monkey. *Brain*. 83:161-184, 1960.
47. Dunn RC Jr, Tolbert DL. The corticotrigeminal projection in the cat. A study of the organization of cortical projections to the spinal trigeminal nucleus. *Brain Res*. 240(1):13-25, 1982.
48. Vass Z, Shore SE, Nuttall AL, Miller JM. Direct evidence of trigeminal innervation of the cochlear blood vessels. *Neuroscience*. 84(2):559-67, 1998.

II ETUDE 2 : L'EXPOSITION AUX RF PEUT-ELLE AFFECTER L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU CERVEAU CHEZ LE VOLONTAIRE ADULTE SAIN ?

II.1 Effets des RF sur l'activité électrique du cerveau

II.1.1 Résumé

A côté des études qui ont porté sur la circulation sanguine cérébrale, on trouve plus d'études qui se sont intéressées à la détection d'effets éventuels des RF sur l'activité électrique. En général, les résultats rapportés montrent un effet sur la bande de fréquence alpha (8-12 Hz) dominante chez l'adulte éveillée. Cependant, le type d'effet n'était pas unique, en outre des augmentations et des diminutions de la puissance de cette bande ont été rapportées.

Dans notre étude, le but était d'étudier l'effet de l'exposition aiguë aux champs électromagnétiques RF générés par un téléphone mobile Global System for Mobile Communication (GSM) 900 MHz sur l'activité électrique du cerveau tout en contrôlant les facteurs qui peuvent influencer le rythme alpha.

A cet effet, trente volontaires jeunes adultes et sains ont participé à deux sessions expérimentales : une session d'exposition 'sham' et une deuxième session d'exposition 'réelle'. L'ordre des deux sessions était croisé et l'exposition a été réalisée en double aveugle. Durant l'exposition, le téléphone mobile a été placé sur le côté gauche de la tête. Dans une session, le téléphone mobile 'sham' a été utilisé sans rayonnement RF (téléphone 'sham') et dans l'autre, le téléphone 'réel' a été utilisé avec émission de rayonnements RF pendant 26 min. Chaque session comportait 7 blocs d'enregistrement : les blocs 1 et 2 constituent la période de pré-exposition ; les blocs 3, 4 et 5 la période d'exposition et les blocs 6 et 7 la période de post-exposition. Les impédances ont été contrôlées et enregistrées au début de chaque bloc d'enregistrement. Des échantillons de salive ont été collectés avant et après chaque session expérimentale pour doser le cortisol salivaire et la caféine salivaire, facteurs qui peuvent influencer la puissance de l'alpha.

L'activité électrique du cerveau a été évaluée par électroencéphalographie d'éveil pendant deux conditions : « yeux ouverts » et « yeux fermés ». De plus, l'électrocardiogramme a été enregistré pendant toute la durée de l'expérimentation.

Les résultats ne montrent aucune différence dans la puissance de la bande alpha

pendant les 3 périodes (pré-, exposition et post-) pendant la condition « yeux ouverts », ni au cours de la période de pré-exposition dans la condition « yeux fermés ». Cependant, une diminution significative a été observée dans la période d'exposition yeux fermés pendant le bloc 3 sur les électrodes P7 et P03 ; pendant les blocs 4 et 5 sur les électrodes F4 et F3 respectivement. Cette diminution est restée visible dans la période de post-exposition sur les électrodes F3, F4 et F8 pendant le bloc 6 et sur les électrodes FC1, FC2, FC6, Cz, et T8 pendant le bloc 7.

Les concentrations de la caféine dans tous les échantillons étaient négligables et inférieures à la limite de quantification de l'appareil égale à 2µg/mL et le cortisol n'a montré aucune différence entre les sessions 'sham' et 'réelle'. De plus, aucune différence n'a été observée dans la fréquence cardiaque en comparant tous les blocs et les deux sessions expérimentales.

En conclusion, 26 minutes d'exposition aux RF d'un téléphone mobile GSM 900 MHz semblent avoir un effet sur la puissance de la bande alpha avec les yeux fermés en comparaison avec l'exposition 'sham'. Cet effet ne pourrait être attribué ni à la caféine, ni au cortisol, ni aux différences d'impédances entre les deux côtés (gauche exposée et droite contrôle) de la tête et entre les différents blocs d'enregistrement dans les deux sessions expérimentales.

II.1.2 Article 3: 'Modulated radiofrequency signal (GSM 900 MHz) affects the power of alpha band in resting electroencephalogram: A controlled study'

ABSTRACT

OBJECTIVE: It has been reported that electromagnetic fields exposure can disrupt alpha band power of resting electroencephalogram (EEG) with somewhat mixed results. The aim of the present work was to investigate the effects of the RF EMFs on human resting EEG with a control of some parameters that are known to affect alpha band such as electrode impedance, salivary cortisol and caffeine.

METHODS: Open eyes and closed eyes resting EEG data were recorded in 30 healthy young subjects under two conditions: sham exposure and real exposure in double blind, counterbalanced, crossover design. Spectral power of EEG rhythms was calculated for the following bands: delta (about 1-3 Hz), theta (about 4-7 Hz) and alpha (about 8 - 12 Hz). Saliva samples were collected before and after the study. Salivary cortisol and caffeine were assessed respectively by Enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA) and high performance liquid chromatography (HPLC). Electrode's impedances were recorded at the beginning of each run.

RESULTS: Compared with sham session, the exposed session showed a statistically significant ($p < 0.05$) decrease of the alpha band spectral power during closed eyes condition. The decrease was observed in some electrodes during exposure and post-exposure periods. No significant changes were detected in electrodes impedance, salivary cortisol and caffeine in sham session when compared to exposed one.

CONCLUSIONS: These results suggest that GSM-EMFs of a mobile phone affect alpha band spectral power during and after exposure. These findings that this effect is not correlated to caffeine, cortisol or electrodes impedance that may influence alpha power.

INTRODUCTION

Emerging new technologies in mobile telecommunications such as radio frequency fields (RF) and microwave radiation have becoming widely used in our modern society. Prominent examples are Wi-Fi network and mobile phone communications that were most widespread. The extensive use of mobile phone (MP) increases the exposure of human being to radiofrequency electromagnetic field. During a phone call, and given the close proximity of the MP to the user's head, a part of the electromagnetic field (EMF) can be absorbed by the head and the brain (Shöenborn et al, 1998) (1). Brain exposure to EMF aroused questions about possible effects of mobile phone EMF on brain activity.

Several studies have in fact investigated the effects of EMFs on resting cerebral activity with somewhat mixed results, but more recently the most consistent data pointed out the existence of the effects of exposure on the alpha bands of the resting EEG.

Indeed, data reported by Reiser et al (Reiser et al, 1995) (2) showed an increase in EEG power in the frequency bands Alpha2, Beta1 and Beta2 15 minutes after exposure. Huber et al (Huber et al, 2002) (3) found an increase in the alpha range during pulse-modulated exposure, but not with continuous wave exposure. Similar results were found, 30 minutes after the end of pulse-modulated exposure (Regel et al, 2007 a) (4). However, Croft et al (Croft et al, 2002) (5) found that EMF exposure decreased 1-4 Hz frequency bands in the right hemisphere, and increased 8-12 Hz bands as a function of exposure duration in the midline posterior sites. Cook et al (Cook et al, 2004) (6) suggested that the activity of alpha band was significantly higher in the occipital region after 15 min of exposure to pulsed electromagnetic field compared to sham exposure. Kramarenko and Tan (Kramarenko and Tan, 2003) (7) used a telemetric EEG, and found that within 20-40 seconds of exposure to a 900 MHz phone signal subjects showed slow-wave activity in the contra-lateral frontal and temporal areas which lasted one second and repeated every 15 to 20 s. Slow waves gradually disappeared within ten minutes after the end of exposure. Hinrikus et al (Hinrikus et al, 2008) (8) found an increase in alpha and beta power during the first half of every exposure minute when subjects were exposed to 450 MHz RFR with a pulse modulation at 14 and 21 Hz. The variability between subjects was high and the reported average was strongly influenced by the values of some subjects. Curcio et al (Curcio et al, 2005) (9) reported a slight increase in the 9 and 10 Hz frequency of the alpha band under real exposure as compared to baseline and sham conditions which

was greater when the EMF was on during the EEG recording session than before it. An overall increase of alpha band power was also observed during exposure to 875 MHz GSM phone with higher effect in the ipsilateral side compared to the contralateral side in the posterior regions (Croft et al, 2008) (10) . No evidence of change in the activity of alpha bands after cessation of exposure was observed. Croft et al. (Croft et al, 2010) (11) found an increase in the alpha band in young adults after 2G exposure, however, no effect was observed in groups of teenagers or elderly people. In addition, no effect of 3G exposure was found in the adolescent or the elderly groups and no effect of 3G exposure was found in any group.

On the other hand, other studies have reported a decrease in the alpha band. Maby et al. (Maby et al, 2006) (12) found a decrease in alpha band on occipital electrodes of healthy subjects exposed to GSM signal. Vecchio et al. (Vecchio et al, 2007) (13) found a decreased connectivity of the alpha band in frontal areas while in the temporal areas it was increased. Vecchio et al. (Vecchio et al, 2010) (14) compared inter-hemispheric EEG coherence in the elderly subjects to a young group and showed that elderly subjects had a statistically significant increment of the inter-hemispheric coherence of frontal and temporal alpha rhythms during exposure to GSM signal. Recently, Vecchio et al. (Vecchio et al, 2012) (15) found a power decrease of low- and high-frequency alpha rhythms after real exposure with reference to a baseline period, indexed to the cortical activity. No effect was found in the sham session. Moreover, some authors recently reported a suppression of the global alpha band activity under a pulsed modulated and continuous RF exposure (Perentos et al, 2013) (16) while they reported an increase in previous studies (Croft et al, 2008; 2010) (10, 11).

Finally, some other studies failed to show an effect on EEG bands (Röschke and Mann, 1997(17); Hietanen et al, 2000 (18); Perentos et al, 2007 (19); Trunk et al, 2013 (20)).

It is clear from the literature cited above, that the most consistent effect observed is a change in the alpha band power. However, these changes sometimes correspond to an increase in the alpha power, sometimes to a decrease. The reason for why alpha band power reacts differently to RF exposure remains unclear. The main problem lies in the use of different methods, different experimental protocols and/or different intensities or frequencies making the comparison between data more difficult.

The aim of this controlled study was to examine the potential impact of GSM RF

exposure on the resting EEG in two different conditions: open and closed eyes. A secondary aim which in our knowledge had never been tested is to determine in the case of an effect, if it could be related to a change in electrodes impedance or salivary cortisol and caffeine.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Thirty volunteers were selected to enter the study. Four were excluded from the study due to technical problems, thereby were not included in the final analysis. Thus left twenty six healthy volunteers in the experiment (13 females and 13 males, mean age = 23.5 ± 3.1 years). All participants provided informed written consent and got a compensation for their participation. All procedures were approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II, ID N° = RCB: 2011-A01455-36). The volunteers were selected after routine clinical examination. The mean body mass index of the subjects was 22.3 ± 1.8 . Systolic and diastolic blood pressures were 113.3 ± 9.2 and 74 ± 7.7 mmHg (mean \pm SD) respectively. Inclusion criteria included regular sleep habits, no medication, no chronic disease or disability, no recent acute illness, no smoking, and no neurological or psychiatric illness. All participants were right-handed and had normal or corrected-to-normal vision. Those selected were instructed to abstain from consuming alcohol and coffee for 24 h before and during each experimental session. Since all selected subjects were mobile phone users, they were instructed to abstain from using a mobile phone on the day of the experiment as much as possible or at least 2 hours before the start of the experiment.

Experimental design

Participants attended two EEG recording sessions in a crossover, randomized, double-blind and counterbalanced design. During each session, the subject was exposed to 26 min 15 s of sham or real GSM RF exposure (Fig 1). For the sham exposure, the mobile phone was switched “on” without RF radiation, while for the real exposure, the mobile phone was switched “on” with RF radiation. For the same subject, the two sessions were separated by a week. Both the subjects and the experimenters were unaware of the exposure condition. The experiment was conducted in a dimly lighted, electrically shielded room. Subjects were installed in a comfortable chair and a screen was

1 meter in front of the volunteer to keep a well-defined eyes direction. In addition to the EEG recordings, electrocardiogram (ECG) and galvanic skin response (GSR) were simultaneously recorded (GSR data will not be reported in the present paper). During recordings, volunteers were asked to fix a center point on the screen represented by a white square in the center of a black background (fig1). Each recording session was



Fig 1. Position of MP during exposure period. Two optical temperature probes were positioned on the exposed cheek (left side) and on the control cheek (right side).

composed of 7 experimental blocks distributed across the 3 experimental conditions: pre-exposure, exposure and post-exposure. Each block consisted of three recordings: GSR essay (2 min 45 s), resting EEG open eyes (3 min) and resting EEG closed eyes (3 min). Auditory instructions were previously recorded by the experimenter. Loudspeakers placed on either side of the screen in front of the volunteer connected to a computer in the acquisition room allowed to send instructions to the volunteers. The auditory instructions have been programmed by Omnistim to send it to the volunteers to inform them when recording starts, when to open or to close their eyes and also to synchronize data acquisition from different systems EEG and BIOPAC. Instructions were at the beginning of the recording block, the open eyes and the closed eyes periods and at the end of the block. Four markers were generated on the EEG and BIOPAC data acquisition for each instruction. These markers allowed synchronization in EEG and BIOPAC acquisition for further same data parts analyzing.

Timeline of the two experimental sessions is presented in Fig. 2.

Pre-exposure period consists of two blocks (run 1 and run 2) in which the mobile phone was not positioned yet (baseline). Three blocks during the exposure period (run 3, run 4 and run 5) the real mobile phone (genuine) was positioned and was activated for exposure session and the sham phone was used in the sham session. Mobile phone was removed and then two blocks were recorded in post-exposure period (run 6 and 7). Continuous skin temperature measurements were recorded by Luxtron optical temperature system.

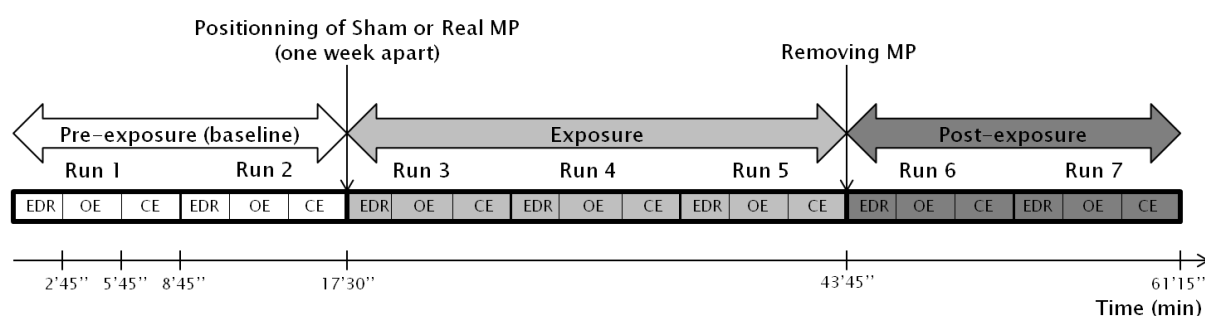


Fig 2 – Experimental protocol included three periods: pre-exposure, exposure and post-exposure. Each volunteer participated in two recording sessions (sham and active exposure) in a crossover randomized double-blind paradigm. Electrodermal response (EDR), open eyes (OE) and closed eyes (CE) during resting EEG recordings.

Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) for salivary Cortisol

Saliva was collected using a Salivette device (Sarstedt, Inc.) then centrifuged and immediately frozen. Each volunteer provided two saliva samples, the first before starting the experiment (T0), and the second after recordings finished (Tf). The cortisol was quantified in the two samples collected at T0 and Tf using commercialized sandwich ELISA kits (Human cortisol) according to the manufacturer's instructions.

Samples were centrifuged (1000 g/20 min/4°C) and the supernatant was collected. Raw data were presented for sham and exposed groups.

Salivary caffeine concentration using high performance liquid chromatography (HPLC)

Salivary caffeine concentration was assessed in T0 samples. A rapid high performance liquid chromatography (HPLC) method was used for the salivary caffeine analysis. The HPLC system consisted of a Spectra SYSTEM Pump and a Spectra SYSTEM UV detector (Ultimate 3000 Photodiode Array detector, USA). An Envirodur C18 (3 μ m) column (250 x4.6 mm, Macherey Nagel) was used for the separation. The mobile phase was made of 85% of a 0.012 M KH_2PO_4 and 15% acetonitrile. Flow rate was set at 1 ml/min and injection volume was set at 20 μ l. Detection wave length was set at 280 nm. Caffeine solution concentrations used for the standard curves were 1, 1.5, 2, 5, 8, 15, 25, 50 and 100 μ g/ml. Standard curves were constructed by plotting concentration versus area under the curve. Caffeine retention time was 5.2 min.

EEG recording and data acquisition

Electroencephalography data were recorded using BrainCap (EASYCAP Products GmbH, Herrsching, Germany) with 29 passive electrodes placed according to the international extended 10/10 system. Ground electrodes were placed on the right shoulder of each participant. Repeated blocks EEG was recorded with respect to AFz reference at a sampling rate of 1000 Hz. Electrode impedances were recorded at the beginning of each recording run and were maintained below 5 k Ω . The signal was amplified and band-pass filtered online between 0.016 and 250 Hz. We used three bipolar derivations to monitor eye movements: one electrode was placed below the right eye for the vertical eye movements, and two electrodes were placed at the outer canthi of the eyes for the horizontal movements. The data acquisition was performed using BrainAmp MR Amplifier (Brain Products GmbH, Munich).

Heart rate data acquisition

Heart rate was recorded by BIOPAC MP150 (GSR100C and ECG100C modules), at a sampling rate of 1000 Hz by using two electrodes. One was placed at the base of the neck (above the right clavicle) and the other on the left forearm.

Exposure System

Subjects were exposed to RF EMF by a commercial dual band GSM mobile phone (Nokia 6650). To set the standard exposure parameters, the phone was connected to a personal computer to control the required frequency and RF power by service software (Phoenix, Nokia Corp., Finland). The participants received GSM modulated exposure with the full power of the mobile phone (2 W peak, 250 mW average, pulse modulated with 1/8 duty cycle) at 900 MHz for 20 min. The maximum SARs averaged on 10 g tissue, 1 g tissue, or the peak value were 0.49 W/kg, 0.70 W/kg and 0.93 W/kg, respectively. The SAR of the “sham” phone was below the detection level of the system (0.001 W/kg) at any position of the phantom, and no electric field was detected on the surface of the “sham” phone (for more details see: Ghosn et al, 2012).

EEG Interference with RF-EMF

To test possible interference between radio frequencies emitted by mobile phone and EEG signals recorded during exposure, a polystyrene head phantom was intended to simulate a complete EEG chain. Some central frontal and parietal electrodes evenly distributed (Fz, Cz, Pz, FC5, CP5, CP6 and FC6) in addition to the AFz reference and the ground positioned in the phantom’s neck were represented by a conductive silver pad (~ 1cm diameter) which was subsequently connected to the corresponding electrode of the cap using the gel usually used on volunteers.

Each pad was connected to their adjacent and to the common reference by a 20 k Ω resistor. The reference pad was connected through a 5k resistor to the pad representing the ground. The phantom was also grossly simulating the conduction currents in the skin by connecting the electrodes close to each other in a crown by 20 k Ω resistors and in a star by 20 k Ω resistors to Cz. These connections have followed the surface of the sphere to mimic skin current. We performed three EEG recordings blocs on the phantom: the first was conducted without any phone, the second and the third phone with the 'real' and the 'sham', respectively.

EEG data analysis

Resting EEG data were analyzed for the periods opened eyes and closed eyes which lasted three minutes each in every run. In all, 7 runs have been performed: first two runs (run 1 and 2) consisted of the pre-exposure period, the three following runs (run 3, 4 and 5) constituted the exposure period and the last two runs (run 6 and 7) represented the post-exposure period. EEG data were epoched into 4-s intervals. The epochs containing eye blinks, muscle artifacts, or other artifacts were automatically delimited by markers and then eliminated by segments rejection. A time-frequency wavelet transform was applied from -2.5 s before to 2.5 s after this time reference landmark, for each run, at each EEG sensor. We used a family of complex Morlet wavelets, with a m parameter of 10 and a Blackman window of 100 ms, resulting in an estimate of signal power at each time sample and at each frequency between 1 and 20 Hz, with a frequency step of 1 Hz. The time-frequency transformed data were then averaged across epochs for each experimental eye condition, each run and for each subject, separately for the baseline trials and the exposure and post-exposure trials to obtain spectral power which were subsequently averaged in the delta (1-3 Hz), theta (4-7 Hz) and Alpha (8-12 Hz) bands. The log-transformation of the data was used to approach a normal distribution. Finally the data were averaged along the 3 conditions of interest: pre-exposure (baseline), during exposure, and post-exposure period, for each subject and for the grand mean of the 26 subjects.

Statistical Analysis

First, we analyzed the open eyes periods. A first ANOVA was performed with exposure (Sham/real), frequency bands (delta/theta/alpha) and runs (run1/run2/run3/run4/run5/run6/run7). Then, the same test was performed for closed eyes condition. Significant differences between sham and real exposure were found in some electrodes. Our main interest was to define in which band, in which electrode and at what time differences occurred. Thus we focused on each frequency band (separately) and we performed an ANOVA sham/exposure and run1/run2/run3/run4/run5/run6/run7 for each electrode for each band. Bonferroni post tests were applied.

Cortisol data analyses were performed using a two-way ANOVA sham/exposure and volunteers between each other separately for sessions conducted in the morning or in the afternoon.

RESULTS

Electrodes Impedance

Figure 3 represents electrodes impedance recorded at the beginning of each run. No significant differences have been detected when comparing sham and real exposure run by run. Two-way ANOVA tests and Bonferroni post tests were applied. p and F value are given in table 1. The impedance was not affected by the factor sessions (sham/real exposure) recorded one week apart in all runs. Moreover, no significant differences were found in all electrodes impedance when comparing the seven runs separately in the sham session and in the exposure session.

Alpha spectral power

No significant difference between sham and real exposure was found during open eyes periods in all frequency bands.

Significant differences between sham and real exposure were found only in alpha bands power in some electrodes (F3, F4, F8, FC1, FC2, FC6, Cz, T8, P7, PO3) in exposure (run 3, 4 and 5) and post-exposure (run 6 et 7) periods. Differences were considered significant if $p < 0.05$. Statistical results are represented in table 2.

No changes in alpha power have been occurred in pre-exposure period (run 1 and run 2). While, during exposure, significant decrease in alpha power has been observed during run 3 (first run during exposure) over parietal and occipito-parietal electrodes (P7 and PO3) on the ipsilateral side (exposure left side). Then significant effect was detected in F4 and F3 during run 4 and run 5 respectively. Moreover, post-exposure period showed a persistent decrease in alpha power in F3, F4 and F8 when compared to sham in run 6 (first run in post-exposure period). This decrease was observed in the fronto-central (FC1, Cz, FC2, and FC6) region and reached the temporal contralateral region (T8) during the last recorded run (run 7).

Heart rate

Heart rate did not show any significant variations when comparing the two

sessions (sham and real exposure) in eyes conditions separately (open eyes / closed eyes) within and between sessions. (Two-way ANOVA: exposure ($F = 0.1$, $p = 0.75$) and eyes condition ($F = 0.58$, $p = 0.71$))

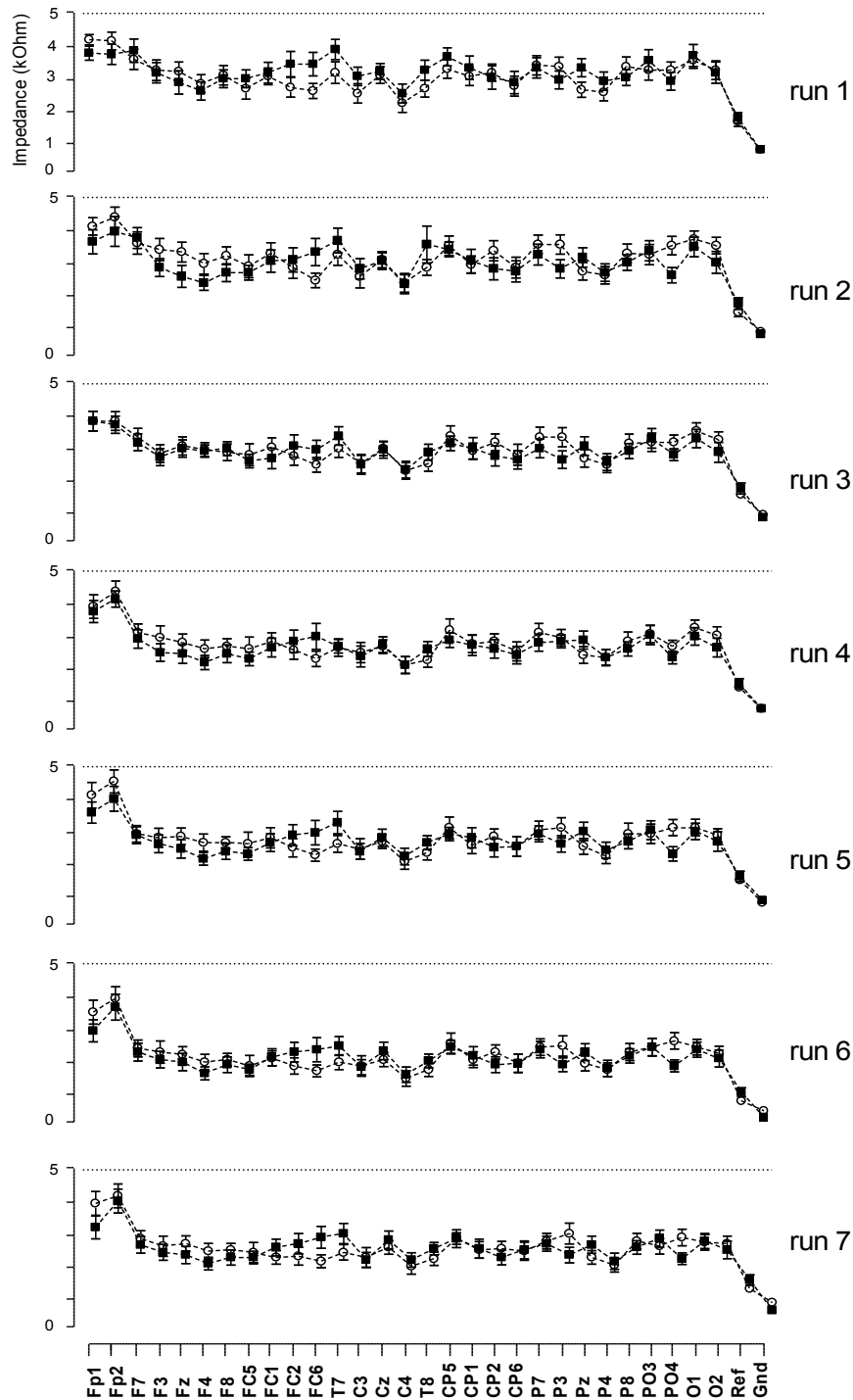


Fig. 3: Changes in the impedance of EEG electrodes during sham (white circles) and exposed (black squares) sessions. The impedances were maintained below 5 kOhm. No significant differences were detected comparing sham and real exposure in all runs.

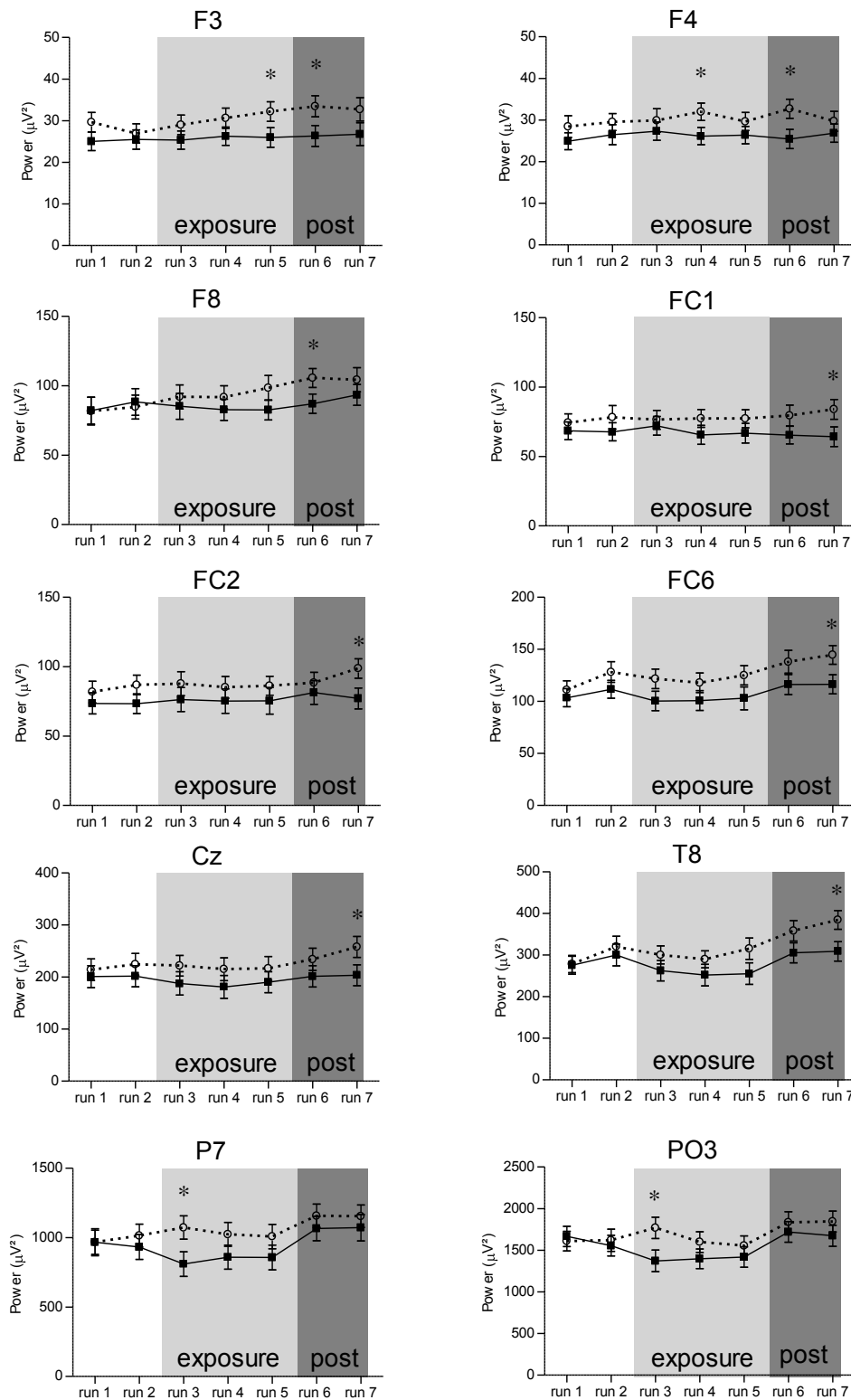


Fig.4 Grand-average of alpha band power (8-12 Hz) obtained averaging data of the 26 subjects within the respective groups (sham and active exposure) for the eyes-closed condition in all runs. Grand-average power is shown for active (black squares, solid lines) and sham (open circles, dotted line) exposures at the ten electrodes of interest (F3, F4, F8, FC1, FC2, FC6, Cz, T8, P7 and PO3). * $p < 0.05$.

Salivary cortisol

Figure 6 shows the salivary cortisol concentration in sham and exposed sessions separately in the morning and the afternoon. ANOVA analyses performed on the data showed no significant differences in cortisol concentration comparing sham to exposed session, no differences between volunteers and no significant interaction between exposure x subjects in the morning respectively in T0 and Tf ($F = 2.72$, $p = 0.12$; $F = 0.08$, $p = 2.27$; interaction $F = 0.42$, $p = 0.87$). In the afternoon no significant difference was observed in T0 and Tf comparing sham to exposed session ($F = 0.67$, $p = 0.78$) but a significant difference was noted between subjects ($F = 2.08$, $p = 0.04$) and no exposure x subjects interaction ($F = 0.55$, $p = 0.89$).

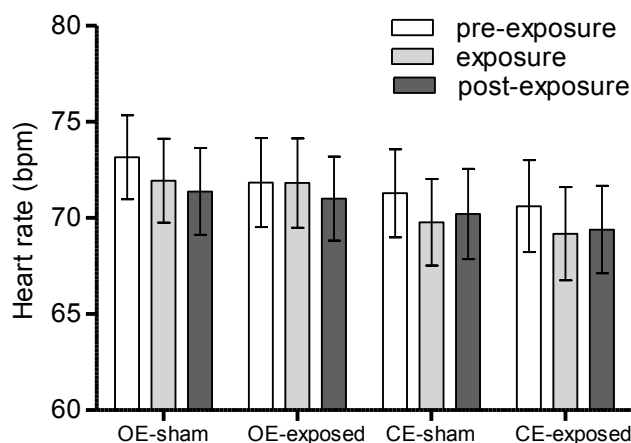


Fig. 5 Heart rate during open eyes (OE) and closed eyes (CE) periods in sham and exposed sessions. Results are expressed as mean \pm SEM.

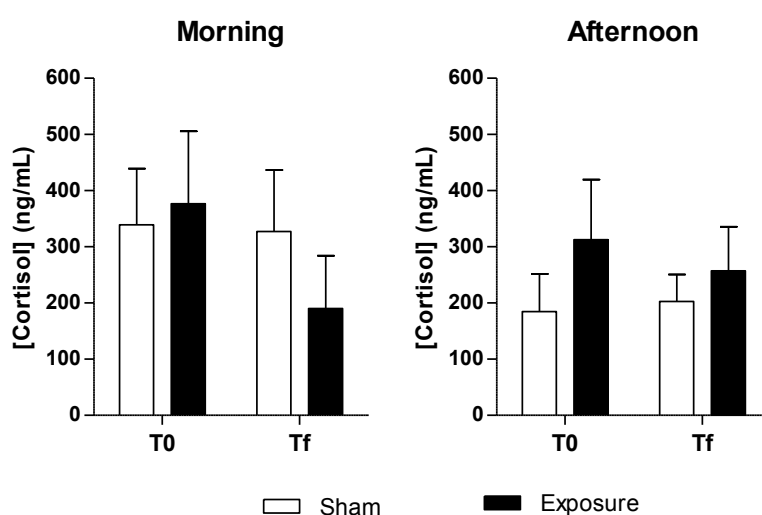


Fig. 6 Salivary cortisol concentration (ng/mL) before starting the study protocol (T0) and after the end of the protocol (Tf) in sham and exposed sessions for volunteers which attended the experiment in the morning and the afternoon.

	Source of Variation	<i>P</i> value	<i>F</i>
Run 1	Interaction	0,7391	0,8313
	session	0,0696	3,296
	elecrodés	< 0.0001	18,89
Run 2	Interaction	0,5268	0,9639
	session	0,0734	3,208
	elecrodés	< 0.0001	18,47
Run 3	Interaction	0,9862	0,5348
	session	0,2490	1,330
	elecrodés	< 0.0001	19,66
Run 4	Interaction	0,9944	0,4832
	session	0,0912	2,857
	elecrodés	< 0.0001	20,09
Run 5	Interaction	0,6613	0,8816
	session	0,1883	1,732
	elecrodés	< 0.0001	18,43
Run 6	Interaction	0,8481	0,7492
	session	0,3986	0,7129
	elecrodés	< 0.0001	20,22
Run 7	Interaction	0,5234	0,9659
	session	0,4799	0,4992
	elecrodés	< 0.0001	18,74

Table 1: Statistical findings. Electrodes impedance with two factors: session (sham and exposed), electrodes (29 electrodes) and interaction between the two factors.

Electrodes		Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Run 7
F3	<i>p</i>	0.14	0.09	0.43	0.09	0.03↓	0.03↓	0.06
	<i>F</i>	2.35	4.78	0.64	3.25	5.25	5.43	3.92
F4	<i>p</i>	0.15	0.09	0.29	0.03↓	0.06	0.03↓	0.08
	<i>F</i>	2.20	3.07	1.16	5.10	4.04	5.72	3.28
F8	<i>p</i>	0.93	0.51	0.57	0.10	0.05	0.04↓	0.09
	<i>F</i>	0.007	0.45	0.32	2.97	4.24	4.65	3.14
FC1	<i>p</i>	0.40	0.18	0.46	0.17	0.18	0.06	0.02↓
	<i>F</i>	0.73	1.88	0.57	2.05	1.91	3.78	6.77
FC2	<i>p</i>	0.08	0.12	0.17	0.15	0.13	0.42	0.02↓
	<i>F</i>	3.46	2.65	2.01	2.22	2.51	0.66	6.47
FC6	<i>p</i>	0.46	0.21	0.14	0.12	0.06	0.06	0.04↓
	<i>F</i>	0.56	1.66	2.38	2.62	3.84	3.98	4.81
Cz	<i>p</i>	0.70	0.32	0.16	0.48	0.34	0.78	0.04↓
	<i>F</i>	0.15	1.06	2.12	0.51	0.94	0.08	4.63
T8	<i>p</i>	0.95	0.62	0.38	0.25	0.06	0.07	0.04↓
	<i>F</i>	0.004	0.25	0.81	1.38	3.83	3.58	4.64
P7	<i>p</i>	0.73	0.39	0.04↓	0.36	0.11	0.09	0.15
	<i>F</i>	0.12	0.76	4.84	0.87	2.77	3.17	2.18
PO3	<i>p</i>	0.98	0.71	0.04↓	0.75	0.36	0.50	0.23
	<i>F</i>	0.0004	0.14	4.58	0.10	0.90	0.46	1.55

Table 2. Statistical analyses of alpha band power. Comparisons were made between sham and real exposure.

Salivary caffeine

Results showed that caffeine concentrations in all samples were negligible and below the detection limit which is 2 µg/ml.

Phantom recordings

Time-frequency analysis was performed on the three recordings blocs (without any phone, with the 'sham' phone and the 'real' phone) to detect any interference signals. Results showed no disturbance in any recording in absence or presence of the two phones for the frequencies between 1 and 20 Hz. The two 'sham' and 'real' phones used in our experiment seem not to have disturbed EEG recordings assessed during exposure.

DISCUSSION

The present study evaluated the effect of GSM (global system for mobile) signals of a mobile phone on the electrical activity of the human brain especially the alpha band of the resting EEG in young adults. In this study, we checked the electrodes along the experiment to ensure that the effects that would be observed are not related to changes in the electrodes impedance. To address this issue, healthy adults underwent two sessions of EEG recordings separated by 1 week apart. Results showed that alpha spectral power decreased in exposure and post-exposure period of the GSM exposure session. No effect was found in other frequency bands. These results extend previous findings on the effects of GSM signal on alpha power of resting EEG in humans (D'Costa et al, 2003 (21); Croft et al, 2002 (5); Kramarenko and Tan, 2003 (7); Curcio et al, 2005 (9)).

As we know, interpreting alpha wave activity from the amplitude/power measurement is dependent of several factors mainly the experimental conditions under which the amplitude is measured such as open or closed eyes (Bazanov and Vernon, 2013) (22). Indeed, it was reported that decrease in amplitude seen with eyes open indicates an increase in activation, whereas closed eyes condition leads to an increase in the amplitude indicating less activation (Barry et al, 2007) (23).

This is why in the present protocol we included open eyes and closed eyes periods distributed in pre-exposure, exposure and post-exposure periods. Results showed that differences in alpha spectral power between real and sham exposure were observed in

closed eyes condition only. No changes in alpha power occurred in the pre-exposure period, while, an effect was observed during exposure and post exposure period. First, a significant decrease in alpha power has been observed over parietal and occipito-parietal electrodes (P7 and P03) on the ipsilateral side (exposed left side which received the maximum of energy). Then significant effect was detected in F4 and F3 during run 4 and run 5 respectively. Moreover, post-exposure period showed a persistent decrease in alpha power in F3, F4 and F8 when compared to sham in the post-exposure period. This decrease was also observed in the fronto-central (FC1, Cz, FC2, and FC6) region and reached the temporal contralateral region (T8) during the last recorded run.

According to these results, and curiously, the effect on the alpha power showed up first in the ipsilateral side then shifted to the contralateral one. This dynamic effect was observed throughout the exposure and the post-exposure period. It seems that the effect changes its site by moving from the left hemisphere to the right hemisphere. Our findings raise the question on how the effect spreads gradually to the non exposed hemisphere and appears after stimulation in this area. The first explanation is that right hemisphere, even non directly exposed, receives weak radiation and the delayed effect could be due to the cumulative effect. The second explanation suggests that stimulation by RF exposure caused a spread of excitation to the non exposed hemisphere through cortical mechanisms, likely by modifying the excitability of intracortical interneurons (Lorenzano et al, 2002) (24). This is in line with the data observed by Vecchio et al, (Vecchio et al, 2007) (13) who reported that prolonged mobile phone emission affects not only the cortical activity but also the spread by modulating the interhemispheric functional coupling of EEG alpha rhythms. Our results fit somehow with Vecchio et al, 2007 (13) findings who showed reduced inter-hemispheric coupling of alpha rhythms between the frontal areas, caused by mobile phone emissions but do not match with the enhanced inter-hemispheric coupling of alpha rhythms between the temporal areas showed in the same study. Moreover, our study extend Maby's et al (Maby et al, 2006) (12) study that showed an alteration in the spectral arrangement by a decrease in the alpha-band power on occipital electrodes in healthy subjects.

Alpha rhythms dominate human scalp EEG of adults during awake resting condition. These rhythms reflect the functional modes of thalamo-cortical and cortico-cortical loops that facilitate/inhibit the transmission and retrieval of both sensorimotor and cognitive information into the brain (Brunia, 1999 (25); Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999

(26); Jasper and Penfield, 1949 (27); Buser et al, 1987 (28); Steriade and Llinás, 1988 (29); Rossini et al, 1991 (30); Klimesch, 1996, 1999 (31, 32); Klimesch et al, 1997 (33)).

There is a large body of evidence indicating that a decrease in alpha band rhythms power may be a correlate of activated cortical areas, as was reported in sensory, motor and cognitive processing (Klimesch, 1997 (34), Bastiaansen et al, 2001 (35), Neuper and Pfurtscheller, 1999 (36) and Pfurtscheller et al, 1999 (37)).

When a subject concentrates on a particular modality, the EEG activity in the alpha band specifically decreases in the corresponding brain region. Also, reduction in power of alpha rhythms has been related to speed of information processing, the subject's global attention, and cognitive performance (Neubauer and Freudenthaler, 1995 (38); Klimesch, 1997, 1999 (32, 34); Klimesch et al, 1998, 2003 (39, 40); Vogt et al, 1998 (41); Krause et al, 2000 a, b (42, 43)). According to these data, it seems that the effect observed in our study mimics the way the cortical areas are activated leading to the decrease in the alpha amplitude.

Moreover, alpha rhythm is known to be sensitive to several factors, including caffeine and cortisol. To our knowledge, previous studies on RF effect on EEG, did not take into account such factors that may modify alpha power. Hence, the originality of our study was to assess salivary cortisol and caffeine.

As the alpha rhythm has for long been known to be sensitive to overall attentional states (i.e., intensity aspects such as arousal) (Adrian and Matthews, 1934 (44)), and, further is involved in the biasing of selective attention (Foxe et al, 1998 (45); Kelly et al, 2006 (46)), we instructed subjects to stop any caffeinated drinks (coffee, tea, coca ...) 24 hours before the study. It was reported that caffeine increased alertness and speeded reaction time predominant (Fredholm et al, 1999 (47); Smith, 2002 (48)) factors in relation with alpha power. In addition, previous studies reported a drop in absolute alpha power during resting with eyes open when caffeine was ingested at high dosages (Siepmann and Kirch, 2002 (49); Deslandes et al, 2005 (50)). That's why we collected saliva samples before each session to assess caffeine. Caffeine dosage results showed no detectable values (above the device's quantification limit = 2µg/ml).

In addition, salivary cortisol was assessed because it has been shown that concentrations of cortisol within the blood or saliva can vary spontaneously with EEG power across a range of 6.5–14.0 Hz, which includes the alpha rhythm (Sannita et al, 1999 (51)) (Tops et al, 2007). Our results showed no significant variations in salivary

cortisol between sham and real exposure.

Moreover, electrodes impedances were measured and controlled at the beginning of each recorded 'run'. No difference was detected in impedance in all runs and comparing sham to real exposure sessions.

Thus, the reported effect could not be related to coffee consumption before performing the experiment, to cortisol differences between groups or to differences in electrode impedance throughout the experiment.

CONCLUSION

Exposure to GSM-EMFs of a mobile phone can influence human dominant alpha rhythms in resting state. Results showed a power decrease of alpha band during and after the exposure to GSM-EMFs compared with sham exposure in eyes-closed condition. These findings were not correlated with caffeine, cortisol or impedance electrodes factors that can influence alpha power. Whereas, extended post-exposure duration should be tested since the observed effect persisted till the end of post-exposure period.

At this early stage of research we cannot make consistent hypothesis about mechanisms or pathways. Further studies are needed to confirm and to ascertain if the effect observed is reproducible. It is also important to stress the potential clinical significance of this effect.

References

1. Schoenborn F., Burkhardt M. and Kuster N. (1998) Differences in energy absorption between heads of adults and children in the near field of sources. *Health Phys.* 74(2):160-168.
2. Reiser H., Dimpfel W., and Schober F. (1995) The influence of electromagnetic fields on human brain activity. *Eur J Med Res.* 1(1):27-32.
3. Huber R., Treyer V., Borbély A.A., Schuderer J., Gottselig J.M., Landolt H.P., Werth E., Berthold T., Kuster N., Buck A., and Achermann P. (2002) Electromagnetic fields, such as those from mobile phones, alter regional cerebral blood flow and sleep and waking EEG. *J Sleep Res.* 11(4):289-295.
4. Regel S.J., Gottselig J.M., Schuderer J., Tinguely G., Retey J.V., Kuster N., Landolt H. P., and Achermann P. (2007 a) Pulsed radio frequency radiation affects cognitive performance and the waking electroencephalogram. *Neuroreport.* 18(8):803-807.
5. Croft R.J., Chandler J.S., Burgess A.P., Barry R.J., Williams J.D., and Clarke A.R. (2002) Acute mobile phone operation affects neural function in humans. *Clin Neurophysiol* 113(10):1623-1632.
6. Cook C.M., Thomas A.W., Prato F.S. (2004) Resting EEG is affected by exposure to a pulsed ELF magnetic field. *Bioelectromagnetics.* 25(3):196-203.
7. Kramarenko A.V., Tan U. (2003) Effects of high-frequency electromagnetic fields on human EEG: A brain mapping study. *Int J Neurosci.* 113(7):1007-1019.
8. Hinrikus H., Bachmann M., Lass J., Tomson R., and Tuulik V. (2008) Effect of 7,14 and 21 Hz modulated 450 MHz microwave radiation on human electroencephalographic rhythms 2. *Int J Radiat Biol* 84(1):69-79.

9. Curcio G, Ferrara M, Moroni F, D'Inzeo G, Bertini M, and De Gennaro L. (2005) Is the brain influenced by a phone call? An EEG study of resting wakefulness. *Neurosci Res.* 53(3):265–270.
10. Croft R.J., Hamblin D.L., Spong J., Wood A.W., McKenzie R.J., and Stough C. (2008) The effect of mobile phone electromagnetic fields on the alpha rhythm of human electroencephalogram. *Bioelectromagnetics* 29(1):1–10.
11. Croft R.J., Leung S., McKenzie R.J., Loughran S.P., Iskra S., Hamblin D.L. and Cooper N.R. (2010) Effects of 2G and 3G Mobile Phones on Human Alpha Rhythms: Resting EEG in Adolescents, Young Adults, and the Elderly *Bioelectromagnetics.* 31(6):434–444.
12. Maby E., Le Bouquin Jeannes R., Faucon G. (2006) Short-term effects of GSM mobiles phones on spectral components of the human electroencephalogram. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 1:3751–3754.
13. Vecchio F, Babiloni C., Ferreri F, Curcio G, Fini R., Del Percio C., and Rossini P. M. (2007) Mobile phone emission modulates interhemispheric functional coupling of EEG alpha rhythms. *Eur J Neurosci.* 25(6):1908–1913.
14. Vecchio F, Babiloni C., Ferreri F, Buffo P, Cibelli G, Curcio G, van Dijkman S., Melgari J. M., Giambattistelli F, Rossini P. M. (2010) Mobile phone emission modulates inter-hemispheric functional coupling of EEG alpha rhythms in elderly compared to young subjects. *Clin Neurophysiol.* 121(2):163–171.
15. Vecchio F, Buffo P, Sergio S., Iacoviello D., Rossini P. M., Babiloni C. (2012) Mobile phone emission modulates event-related desynchronization of alpha rhythms and cognitive–motor performance in healthy humans. *Clin Neurophysiol.* 123(1):121–128.
16. Perentos N., Croft R.J., McKenzie R.J., Cosic I. (2013) The alpha band of the resting electroencephalogram under pulsed and continuous radio frequency exposures. *IEEE Trans Biomed Eng.* 60(6):1702–1710.

17. Röschke J., and Mann K. (1997) No short-term effects of digital mobile radio telephone on the awake human electroencephalogram. *Bioelectromagnetics* 18(2):172–176.
18. Hietanen M., Kovala T., and Hämäläinen A. M. (2000) Human brain activity during exposure to radiofrequency fields emitted by cellular phones. *Scand J Work Environ Health*. 26(2):87–92.
19. Perentos N., Croft R. J., McKenzie R. J., Cvetkovic D., and Cosic I. (2007). Comparison of the effects of continuous and pulsed mobile phone like RF exposure on the human EEG. *Australas Phys Eng Sci Med*. 30(4):274–280.
20. Trunk A., Stefanics G., Zentai N., Kovács-Bálint Z., Thuróczy G., Hernádi I. (2013) No Effect of a Single 3G UMTS Mobile Phone Exposure on Spontaneous EEG Activity,ERP Correlates, and Automatic Deviance Detection. *Bioelectromagnetics*. 34(1):31-42.
21. D'Costa H., Trueman G., Tang L., Abdel-rahman U., Abdel-rahman W., Ong K., Cosic I. (2003) Human brain wave activity during exposure to radiofrequency field emissions from mobile phones. *Australas Phys Eng Sci Med*. 26(4):162-167.
22. Bazanova O.M., Vernon D. (2013) Interpreting EEG alpha activity. *Neurosci Biobehav Rev*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.05.007>
23. Barry R.J., Clarke A.R., Johnstone S.J., Magee C.A., Rushby J.A. (2007) EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clin Neurophysiol*. 118(12):2765–2773.
24. Lorenzano C., Gilio F., Inghilleri M., Conte A., Fofi L., Manfredi M., Berardelli A. (2002) Spread of electrical activity at cortical level after repetitive magnetic stimulation in normal subjects. *Exp Brain Res*. 147(2):186-192.
25. Brunia C.H. (1999) Neural aspects of anticipatory behavior. *Acta Psychol (Amst)*.

- 101 (2-3), 213-242 Review.
26. Pfurtscheller G, Lopes da Silva F.H. (1999) Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 110(11):1842-1857 Review.
27. Jasper H. and Penfield W. (1949) Electrocorticograms in man. Effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Arch Psychiatrie Z.*, 183(1):163-174.
28. Buser M.W., Oberholzer M., Christen H., Heitz, P.U. (1987) Analysis of object clustering. *Anal Quant Cytol Histol*. 9(4):303-314.
29. Steriade M., Llinás R.R. (1988) The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev*. 68(3):649-742 Review.
30. Rossini P.M., Desiato M.T., Lavaroni F., Caramia M.D. (1991) Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Res*. 567(1):111-119.
31. Klimesch W. (1996) Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *Int J Psychophysiol*. 24(1-2):61-100.
32. Klimesch W. (1999) EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*. 29(2-3):169-195.
33. Klimesch W., Doppelmayr M., Pachinger T., Russegger H. (1997) Event related desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information. *Brain Res Cogn Brain Res*. 6(2):83-94.
34. Klimesch W. (1997) EEG-alpha rhythms and memory processes. *Int J Psychophysiol*. 26(1-3):319-340.

35. Bastiaansen M.C.M., Böcker K.B.E., Brunia C.H.M., de Munck J.C., Spekreijse H. (2001) Event-related desynchronization during anticipatory attention for an upcoming stimulus: a comparative EEG-EMG study. *Clin Neurophysiol* 112(2):393-403.
36. Neuper C., Pfurtscheller G. (1999) Motor imagery and ERD. In: Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. ŽEds., Event-Related Desynchronization. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 6, Revised Ed Elsevier, Amsterdam, pp. 303-325.
37. Pfurtscheller G., Pichler-Zalaudek K., Neuper C., (1999) ERD and ERS in voluntary movement of different limbs. In: Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. ŽEds., Event-Related Desynchronization: Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 6, Revised ed Elsevier, Amsterdam, pp. 245-268.
38. Neubauer A.C., Freudenthaler H.H. (1995) Ultradian rhythms in cognitive performance: no evidence for a 1.5-h rhythm. *Biol Psychol* 40(3):281–298.
39. Klimesch W., Russeger H., Doppelmayr M., Pachinger T. (1998) A method for the calculation of induced band power: implications for the significance of brain oscillations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108(2):123–130.
40. Klimesch W., Sauseng P., Gerloff C. (2003) Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency. *Eur J Neurosci*. 17(5):1129–1133.
41. Vogt F., Klimesch W., Doppelmayr M. (1998) High-frequency components in the alpha band and memory performance. *J Clin Neurophysiol* 15(2):167–172.
42. Krause C.M., Sillanmaki L., Koivisto M., Haggqvist A., Saarela C., Revonsuo A., Laine M., Hamalainen H. (2000 a) Effects of electromagnetic field emitted by cellular phones on the EEG during a memory task. *Neuroreport*. 11(4):761–764.

43. Krause C.M., Sillanmaki L., Koivisto M., Haggqvist A., Saarela C., Revonsuo A., Laine M., Hämäläinen H. (2000 b) Effects of electromagnetic fields emitted by cellular phones on the electroencephalogram during a visual working memory task. *Int J Radiat Biol.* 76(12):1659–1667.
44. Adrian E.D., Matthews B.H.C. (1934) The Berger Rhythm: Potential changes in the occipital lobes in man. *Brain.* 57:355–385.
45. Foxe J.J., Simpson G.V., Ahlfors S.P. (1998) Parieto-occipital; 10 Hz activity reflects anticipatory state of visual attention mechanisms. *Neuroreport.* 9(17):3929–3933.
46. Kelly S.P., Lalor E.C., Reilly R.B., Foxe J.J. (2006) Increases in alpha oscillatory power reflect an active retinotopic mechanism for distracter suppression during sustained visuospatial attention. *J Neurophysiol.* 95:3844– 3851.
47. Fredholm B.B., Battig K., Holmen J., Nehlig A., Zvartau E.E. (1999) Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 51(1):83–133.
48. Smith A. (2002) Effects of caffeine on human behaviour. *Food Chem Toxicol.* 40(9):1243–1255.
49. Siepmann M, Kirch W. (2002) Effects of caffeine on topographic quantitative EEG. *Neuropsychobiology.* 45(3):161–166.
50. Deslandes A.C., Veiga H., Cagy M., Piedade R., Pompeu F., Ribeiro P. (2005) Effects of caffeine on the electrophysiological, cognitive and motor responses of the central nervous system. *Braz J Med Biol Res.* 38(7):1077–1086.
51. Sannita W.G., Loizzo A., Garbarino S., Gesino D., Massimilla S., Ogliastro C. (1999) Adrenocorticotropin-related modulation of the human EEG and individual variability. *Neurosci Lett.* 262(3):147–150.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Les téléphones portables intensément utilisés dans notre vie moderne émettent des ondes électromagnétiques radiofréquences dont la dangerosité n'est pas clairement établie. Les questions sur la nocivité des ces ondes sont devenues multiples et ont constitué une véritable préoccupation de santé publique.

Etant donné que la tête et la peau du visage sont les organes les plus exposés pendant un appel téléphonique, ce travail a visé à examiner les effets des radiofréquences d'une part sur la physiologie du cerveau, précisément sa circulation sanguine et son activité électrique et d'autre part, sur la microcirculation cutanée du visage. A cet effet, deux études ont été réalisées sur des volontaires jeunes adultes sains qui appartiennent à la tranche d'âge de 18 à 35 ans, dans laquelle le téléphone portable est devenu comme un partenaire de vie singulier dont sa vitesse de diffusion est devenue inégalée surtout avec les progressions technologiques qui ne cessent de se renouveler et de surprendre.

Dans notre première étude, nous avons évalué la circulation sanguine cérébrale à l'aide du Doppler transrânien (DTC), technique indolore et non invasive. Elle n'a pas été utilisée avant pour détecter des modifications éventuelles dans la circulation sanguine pendant l'exposition aux RF. Dans les études réalisées dans ce domaine (Huber et *al.*, 2002 ; Haarala et *al.*, 2003 a ; Huber et *al.*, 2005 ; Aalto et *al.*, 2006 ; Wolf et *al.*, 2006 ; Mizuno et *al.*, 2009 ; Curcio et *al.*, 2009 ; Volkow et *al.*, 2011 ; Lindholm et *al.*, 2011 ; Kwon et *al.*, 2012) d'autres techniques ont été utilisées : la tomographie par émission de positons (TEP), en anglais PET (pour, *Positron Emission Tomography*) et la spectroscopie en proche infrarouge (en anglais NIRS, pour *Near infrared spectroscopy*). Ces méthodes présentent certains inconvénients par rapport à la méthode d'écho-Doppler. La TEP est partiellement invasive en raison de l'injection dans la circulation d'un traceur marqué par un atome radioactif (carbone, fluor, azote, oxygène, etc.) qui émet des positons dont l'annihilation produit elle-même deux photons. C'est la 'détection en coïncidence' de ces derniers qui permet la localisation du lieu de leur émission et donc le calcul de la concentration du traceur en chaque point de l'organe. Ainsi, l'image obtenue fait apparaître en couleurs les zones de forte concentration du traceur. En plus, la TEP possède une résolution spatiale et temporelle limitées de l'enregistrement. Quant à la NIRS, elle représente une méthode spectroscopique utilisée dans la gamme infrarouge du spectre électromagnétique. Par cette technique, la variation entre les sujets et la variabilité des

enregistrements chez le même sujet peuvent être considérables. En revanche, le DTC possède plusieurs avantages par rapport à ces deux techniques. Il assure un monitoring en continu, il est adapté et largement utilisé pour le diagnostic et le suivi des troubles vasculaires cérébraux, il est peu coûteux et présente une très faible variabilité inter et intra-sujets. Par contre, le DTC présente une limite par rapport aux deux autres techniques. Il permet d'explorer les artères principales du cerveau (artères cérébrales moyennes, antérieures et postérieures) mais ne permet pas de mesurer la circulation au niveau tissulaire comme la PET et la NIRS.

Dans notre étude, à l'aide du DTC, nous avons évalué la vitesse du débit sanguin cérébral (DSC) dans les artères cérébrales moyennes qui irriguent la plus grande partie du cerveau. Dans la circulation cérébrale, le flux sanguin est principalement contrôlé par la vasomotricité des grosses artères, alors qu'elle dépend principalement des artérioles ailleurs dans la circulation systémique (Faraci et *al.*, 1988 ; Tamaki et Heistad, 1986). D'où l'importance d'examiner spécifiquement la régulation des grandes artères, car elles peuvent réagir de manière sélective à certains stimuli. Les mesures DTC ont été réalisées en respectant les limites recommandées de paramètres d'insonation. Un contrôle positif afin de valider la sensibilité de la méthode à détecter des changements au niveau de la vitesse du DSC a été réalisé. Il consiste en un test d'apnée ou *Breath holding test* (BH) utilisé généralement comme test de vasoréactivité pour évaluer la capacité vasodilatatrice ou vasoconstrictrice des artères dans le cerveau (Settakakis et *al.*, 2002). Ce test a montré une augmentation significative ($p < 0,001$) de la vitesse du DSC, et une diminution significative ($p < 0,001$) dans les indices de pulsatilité et de résistivité (PI et RI) des deux côtés droit et gauche, pendant les périodes de pré- et post-exposition 'sham' et 'réelle'. Pendant cet essai, et suite à l'augmentation du CO₂ dans le sang, la vitesse du DSC a été augmentée de plus de 30% en raison de la vasodilatation induite par l'hypercapnie. Ces résultats confirment ainsi la validité et la sensibilité de la méthode utilisée pour explorer la circulation cérébrale.

En résultat, nous avons observé que les rayonnements RF émis par les téléphones mobiles de type GSM n'ont pas changé la vitesse du DSC pendant et après 20 min d'exposition.

Quant à la température de la peau, elle a augmenté du côté exposé (gauche) suite à l'exposition aux deux téléphones ('sham' et 'réel') et elle est restée constante du côté

contrôle (droite). L'échauffement du téléphone est généralement attribué à la batterie et aux circuits électroniques. Toutefois, l'augmentation de la température était plus élevée avec le téléphone 'réel'. Mais comme aucun effet n'a été observé sur la vitesse du DSC du lobe temporal, on peut conclure que dans nos conditions d'exposition, les RF n'ont pas eu d'influence sur la vitesse du DSC.

Initialement, notre objectif était d'observer si l'exposition aux RF pourrait induire des variations dans les différentes variables physiologiques étudiées, en séparant les effets dus à l'exposition aux RF et ceux dus à l'échauffement, d'où l'utilisation de deux téléphones ('réel' et 'sham'). En revanche, le monitoring par le système DTC pourrait avoir causé un échauffement des tissus, mais pour cela la conception de l'étude était adéquate, dans la mesure où le monitoring DTC dans les sessions 'sham' et 'réelle' était réalisé avec les mêmes paramètres et pendant la même durée, alors cet échauffement spécifique ne peut pas avoir influencé la comparaison entre les deux sessions expérimentales.

Vu que nous n'avons pas trouvé de modifications significatives dans les variables mesurées dans les artères cérébrales moyennes, notre étude permet de conclure qu'il n'y a eu aucun effet des RF sur la circulation cérébrale artérielle dans nos conditions expérimentales. Ainsi, d'après notre étude, 20 min d'exposition aux RF d'un téléphone mobile GSM 900MHz n'affectent pas la circulation cérébrale artérielle mesurée par TCD.

Dans des études antérieures sur l'effet des RF sur le flux sanguin cérébral, des résultats divergents ont été rapportés en utilisant la même technique (PET ou NIRS). Ces techniques permettent d'explorer la circulation cérébrale au niveau tissulaire. A la différence de la technique DTC utilisée dans notre étude est spécifique des vaisseaux cérébraux principaux. Ainsi la comparaison de nos résultats avec ceux des études précédentes reste difficile mais ils ne sont pas en discordance dans la mesure où des variations au niveau cérébral tissulaire peuvent avoir lieu sans forcément être consécutives à des modifications au niveau des artères cérébrales moyennes explorées dans notre étude.

Simultanément aux mesures DTC, des mesures Laser Doppler fluxmétrique (LDF) ont été réalisées sur les mêmes volontaires. Il existe des liens anatomiques et physiologiques entre la vascularisation périphérique et centrale (intracrânienne) ce qui permet des échanges de chaleur entre les vaisseaux sanguins dans le visage et ceux du

cerveau. Il est connu que le refroidissement sélectif du cerveau peut se produire au cours de l'hyperthermie (Cabanac et Caputa, 1979 ; Boulant, 2006). Alors, pour maintenir une température constante du cerveau, l'augmentation de la température corporelle (jusqu'à 39 °C) provoque une augmentation du débit sanguin allant du cerveau au visage (Boulant, 2006 ; Cabanac et Caputa, 1979 ; Hertzman et *al.*, 1953 ; Caputa et *al.*, 1976 ; Narebski, 1985). Dans notre étude LDF, l'absence d'augmentation du flux sanguin au niveau du côté contrôle (non exposé) du visage signifie que l'effet observé est local et n'est pas suivi ou accompagné de changements hémodynamiques dans l'ensemble du corps. Par conséquent, il est peu probable que l'échauffement cutané induit par un téléphone mobile puisse déclencher des changements hémodynamiques importants dans les vaisseaux cérébraux. C'est ce que confirme l'étude DTC réalisée dans les mêmes conditions expérimentales, avec la même exposition aux RF et sur les mêmes volontaires qui n'a montré aucun changement significatif du flux sanguin dans les artères cérébrales moyennes. Donc, l'hémodynamique artérielle du cerveau n'a pas été perturbée par le chauffage local de la peau ni par les champs RF.

Dans la période de pré-exposition (baseline), les valeurs brutes en unités de perfusion (PU) étaient relativement basses et constantes pour chaque sujet. Ceci reflète indirectement l'activité de la vasomotricité de la peau (principalement contrôlée par le système nerveux α 1-adrénérique vasoconstricteur) à une température ambiante de 24 °C considérée comme thermoneutre et confortable pour les êtres humains au repos (Hardy et Du Bois, 1940 ; ISO, 2005 ; Natsume et *al.*, 1992 ; Tanaka et *al.*, 2003). Un échauffement de 2 °C approximativement par rapport au départ ont été observées dans les sessions 'sham' et 'réelle' à la fois. Ce qui correspond au phénomène de 'vasodilatation passive' qui induit une augmentation du débit sanguin cutané causée par une diminution du tonus vasoconstricteur sympathique de base (Rasch et Cabanac, 1993 ; Charkoudian, 2010).

Dans notre étude, nous avons mesuré simultanément le débit sanguin cutané ou *skin blood flow* (SkBF) et la température locale de la peau ou *local skin temperature* (Tsk) avec la même résolution spatio-temporelle. La vasodilatation de la peau du visage du côté du téléphone mobile est beaucoup plus importante au cours de l'exposition aux RF que pendant l'exposition 'sham'. Etant donné que les courbes Tsk pour les sessions d'exposition 'sham' et 'réelle' étaient à peu près identiques (la température moyenne à 20

min = 35,9 °C dans les deux sessions), les différences dans les courbes SkBF entre la session de l'exposition aux radiofréquences (moyenne SkBF à 20 min = 65 PU) et la session 'sham' (moyenne SkBF à 20 min = 40 PU) peuvent être attribuées à un effet spécifique des ondes RF sur la microcirculation de la peau.

Nos résultats montrent pour la première fois que l'effet de l'exposition aux radiofréquences sur la vasomotricité cutanée rapporté par Monfrecola et *al.* (Monfrecola et *al.*, 2003) n'est pas seulement dû à l'élévation de la température par les composantes électroniques et semble être non-thermique.

Comme la SkBF correspond au produit du nombre des cellules sanguines dans le volume mesuré par la vitesse moyenne de ces cellules, et que, à moins que ce ne soit dû à un changement de leur forme, le nombre des globules rouges ne peut pas changer sur cette échelle de temps, l'augmentation du SkBF est donc due à une augmentation de la vitesse, ce qui est probablement la conséquence d'une augmentation du diamètre des capillaires ou des artérioles, c'est-à-dire une vasodilatation. Cette dernière pourra être produite par deux processus principaux : l'inhibition du tonus sympathique noradrénergique vasoconstricteur (Rasch et Cabanac, 1993 ; Charkoudian, 2010) ou l'activation d'un système actif vasodilatateur. Les principaux contributeurs non-adrénergiques à la vasodilatation sont des facteurs endothéliaux tels que l'oxyde nitrique, le peptide intestinal vaso-actif, le neuropeptide Y, la substance P et l'histamine (Charkoudian, 2010 ; Kellogg et *al.*, 2008 ; McCord et *al.*, 2006 ; Zhao et *al.*, 2004).

On a observé que les mécanismes vasodilatateurs qui contrôlent la vasomotricité de la peau sont plus actifs au cours de l'exposition aux RF que pendant l'exposition 'sham'. Afin de comprendre les mécanismes physiologiques responsables des changements observés dans la vasomotricité cutanée il serait intéressant de voir si l'augmentation du SkBF est due à un changement dans l'activité sympathique qui contrôle le tonus vasomoteur (Rasch et Cabanac, 1993 ; Charkoudian, 2010) ou si elle serait plutôt liée à une modification de l'activité myogénique, qui pourrait être d'origine endothéliale. Dans le premier cas, la contribution des différents vasodilatateurs pourrait être étudiée à l'aide de microdialyse intradermique (McCord et *al.*, 2006) et dans le second par l'administration d'inhibiteurs spécifiques des mécanismes endothéliaux (par exemple, comme l'ester méthylique de L-nitroarginine pour l'oxyde nitrique) (Kellogg et *al.*, 2008).

Lors de la réalisation du test d'échauffement dans la période de post-exposition en appliquant pendant 1 min une température de 44°C au niveau des sondes Laser, la réponse hyperhémique a montré que les microvaisseaux de la peau se sont plus dilatés lorsqu'ils avaient été exposés aux RF qu'en exposition 'sham'.

Bien que la technique LDF comporte 2 sondes de mesure pour évaluer le débit sanguin cutané des deux côtés du visage, les réponses hyperhémiques au test de provocation thermique ne sont pas comparables, car il est connu que les valeurs de SkBF diffèrent d'une région anatomique à l'autre chez la même personne (Johnson et *al.*, 1984 ; Benedicic et *al.*, 2006). Par conséquent, la réponse à ce test sur le côté contrôle (non exposé) a été utilisée comme un contrôle positif pour vérifier que le test a bien fonctionné, mais les comparaisons ont été réalisées entre les sessions 'sham' et 'réelle' du même côté du visage.

Ainsi, les vaisseaux du côté exposé semblent avoir une réserve vasodilatatrice plus importante au début de l'apparition de la réponse hyperhémique. Comme la capacité dilatatoire dépend des propriétés mécaniques des artérioles et des anastomoses artério-veineuses de la peau, qui agissent comme des résistances, ainsi des changements importants dans le diamètre des vaisseaux peuvent déclencher des changements substantiels dans le débit sanguin de la peau (Lossius et *al.*, 1993). Au cours de la première minute d'échauffement, le tonus vasoconstricteur des microvaisseaux de la peau, principalement des artérioles est aboli pendant le pic «précoce» de la réponse hyperémique (Robertson et *al.*, 2012). Il existe une boucle de réflexe nociceptif médiée par le neuropeptide-Y qui est activée lorsque la peau est chauffée au-dessus de 42 °C (Stephens et *al.*, 2004 ; Hodges et *al.*, 2009), c'est le cas du test de provocation thermique (44 °C) dans notre étude.

Nos résultats suggèrent que ce réflexe pourrait être accru par l'exposition aux RF, puisque la réponse hyperhémique des vaisseaux de la peau était beaucoup plus forte dans la session 'réelle' en comparaison avec la session 'sham'.

Des différences dans les températures cutanées mesurées par les sondes optiques du thermomètre LUXTRON et par les sondes laser ont été observées. Les sondes optiques ont été collées sur les joues à l'aide de fines bandes adhésives poreuses qui n'isolent pas les sondes de l'augmentation de température produite par les téléphones. Par ailleurs, l'élévation de température des deux téléphones mesurés à part n'était pas strictement

pareille après 20 min d'émission (0,7 °C de plus pour le téléphone 'réel'), d'où la différence de température enregistrée par les sondes optiques sur la joue (0,6 °C de plus pour la joue exposée au téléphone 'réelle') en contact direct avec les téléphones. Pourtant cette différence n'était pas détectée par les sondes laser posées au niveau de la peau glabre à 1 cm devant le lobe des oreilles, région de la peau n'entrant pas en contact direct avec le téléphone. Ceci peut être expliqué par la constitution et la position des sondes laser utilisées. Elles sont insérées dans un isolant en plastique de 8 mm d'épaisseur, ce qui préserve la sonde laser de l'augmentation directe de température par le téléphone, ce qui n'est pas le cas pour les sondes optiques.

Ainsi, ces différences dans la température cutanée ne sont pas en discordance, mais viennent du fait d'avoir utilisé deux appareils différents et deux localisations différentes pour mesurer ces températures. Dans la mesure où cette différence de température ne se produit pas sous la sonde laser Doppler, la différence de débit sanguin mesurée est bien due au champ RF et pas à l'échauffement du téléphone.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons mené une étude EEG sur des volontaires ayant les mêmes caractéristiques que ceux dans l'étude DTC/LDF précédente (volontaire adultes sains à l'âge compris entre 18 et 25 ans). Nous avons utilisé le même système d'exposition employé dans l'étude antérieure. Dans cette deuxième étude, nous avons testé si les rayonnements RF produits par un téléphone mobile de type GSM pourraient influencer l'activité électrique du cerveau humain, en particulier la bande alpha au repos chez les jeunes adultes sains. Et si un effet est observé, pourrait-il résulter d'une modification locale ou à distance de l'impédance cutanée au cours des enregistrements EEG via des modifications vasculaires suite à l'échauffement produit par le téléphone.

Les résultats ont montré une diminution de la puissance spectrale des bandes alpha pendant la période d'exposition et de post-exposition dans la session d'exposition 'réelle'. Aucun effet n'a été constaté dans les deux autres bandes de fréquences étudiées (delta et thêta).

Ces résultats étendent les précédentes conclusions sur les effets du système GSM chez l'homme qui décrivent un effet des RF sur la puissance des bandes alpha dans l'EEG

de repos (D'Costa et *al.*, 2003 ; Croft et *al.*, 2002 ; Kramarenko et Tan, 2003; Curcio et *al.*, 2005).

Le protocole expérimental inclu deux conditions : des périodes d'enregistrements pendant la condition « yeux ouverts » et la condition « yeux fermés » réparties dans les trois principales parties de l'expérimentation : pré-exposition, exposition et post-exposition. Les différences dans la puissance spectrale des bandes alpha entre l'exposition 'réelle' et 'sham' ont été observées pendant la période « yeux fermés » au cours de et après l'exposition 'réelle'. Pendant la pré-exposition, les valeurs basales (bloc N° 1 et bloc N° 2) de la puissance spectrale de la bande alpha lors des expositions 'sham' et 'réelle' n'ont montré aucune différence. Pendant l'exposition, des différences significatives ont été observées au cours du bloc N° 3 (premier bloc dans la période d'exposition) au niveau des électrodes de la région pariétale et occipito-pariétale (P7 et PO3) sur le côté homolatéral (côté gauche exposé). Après, cette diminution a été observée en F3 et F4 pendant les blocs d'exposition N° 4 et 5 respectivement (2^{ème} et 3^{ème} blocs pendant l'exposition). En outre, la période post-exposition a montré une diminution persistante de la puissance des bandes alpha après 26 min d'exposition 'réelle' en F3, F4 et F8 par rapport à l'exposition 'sham' dans le bloc N° 6 (premier bloc dans la période post-exposition). Cette diminution a été maintenue dans les régions frontale et centrale (FC1, FC2, FC6 et Cz) et a atteint la région temporale contralatérale (T8) au cours du dernier bloc enregistré (bloc N° 7 : deuxième et dernier bloc dans la période post-exposition).

Des études antérieures ont montré que les RF de la téléphonie mobile affectent la puissance du rythme alpha en l'augmentant pendant l'EEG de l'éveil au repos (Curcio et *al.*, 2005 ; Croft et *al.*, 2002) et dans les tâches de mémoire et les tâches visuelles de la mémoire de travail (Krause et *al.*, 2000 a, b). Nos résultats correspondent plutôt à ceux de Vecchio et *al.* (Vecchio et *al.*, 2007) qui ont montré une diminution dans le couplage inter-hémisphérique des rythmes alpha entre les régions frontales, causée par les émissions des téléphones mobiles. De plus, notre étude étend les résultats de Maby et *al.* (Maby et *al.*, 2006), qui ont montré une diminution de la puissance de la bande alpha sur des électrodes occipitales chez des sujets sains.

On sait que les rythmes alpha dominent l'EEG du scalp humain des adultes dans l'état de repos éveillé. Ces rythmes reflètent les modes de fonctionnement des boucles thalamo-

corticales et cortico-corticales qui facilitent / inhibent la transmission et la récupération des deux informations sensori-motrices et cognitives dans le cerveau (Brunia, 1999 ; Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999 ; Jasper et Penfield, 1949 ; Buser et *al.*, 1987 ; Steriade et Llinás, 1988 ; Rossini et *al.*, 1991 ; Klimesch, 1996, 1999 ; Klimesch et *al.*, 1997 b).

De plus, il existe plusieurs preuves qui indiquent que la diminution de la puissance de l'alpha peut être corrélée à des zones corticales activées, comme il a été rapporté dans des processus sensoriels, moteurs et cognitifs (par exemple Klimesch, 1997 ; Bastiaansen et *al.*, 2001 ; Neuper et Pfurtscheller, 1999 ; Pfurtscheller et *al.*, 1999).

Quand un sujet se concentre sur une modalité particulière, l'activité EEG dans la bande alpha diminue spécifiquement dans la région correspondante du cerveau. Ceci a été démontré en premier par Berger en 1929 (Berger, 1929) pour la bande alpha dans la région pariéto-occipitale. En outre, la diminution de la puissance du rythme alpha a été liée à la vitesse de traitement de l'information, l'attention globale du sujet, et les performances cognitives (Neubauer et Freudenthaler, 1995; Klimesch, 1997, 1999 ; Klimesch et *al.*, 1998, 2003; Vogt et *al.*, 1998 ; Krause et *al.*, 2000 a, b). Par conséquent, tout changement dans la puissance de l'alpha lié à l'exposition à la téléphonie mobile doit être soigneusement examiné.

Le rythme alpha est connu pour être sensible à plusieurs facteurs, y compris la caféine et le cortisol. À notre connaissance, dans les études antérieures qui ont porté sur l'effet des RF sur l'EEG, l'évaluation de facteurs qui pourraient modifier l'alpha n'a pas été prise en compte, bien que la plupart des effets trouvés jusqu'à présent soient spécifiques de cette bande. D'où une originalité de notre étude dans laquelle nous avons dosé le cortisol et la caféine salivaires.

Il est connu que le rythme alpha est sensible aux états généraux attentionnels (Adrian et Matthews, 1934) et, est en outre impliqué dans la polarisation de l'attention sélective (Foxy et *al.*, 1998 ; Kelly et *al.*, 2006). Par ailleurs, il a été rapporté que la caféine augmente la vigilance et accélère le temps de réaction prédominant (Fredholm et *al.*, 1999; Smith, 2002) facteurs en relation avec la puissance de la bande alpha. En outre, des études antérieures ont signalé une diminution dans la puissance absolue de l'alpha au cours du repos avec les yeux ouverts suite à l'ingestion de la caféine à des doses élevées (Siepmann et Kirch, 2002 ; Deslandes et *al.*, 2005). Nous avons pour cela demandé aux

participants à l'étude EEG d'arrêter la consommation de toutes boissons contenant de la caféine (café, thé, coca ...) 24 heures avant le déroulement de l'étude. Nous avons réalisé des prélèvements de salive avant chaque session expérimentale pour doser la caféine. Les résultats des dosages n'ont pas montré des valeurs de caféine détectables (inférieures à la limite de quantification de l'appareil = 2µg/ml), ce qui indique que les volontaires ont bien suivi les instructions données préalablement à l'expérimentation.

En plus de la caféine, le cortisol salivaire a également été dosé, car il a été démontré que les concentrations de cortisol dans le sang ou la salive peuvent varier spontanément avec la puissance de l'EEG dans la gamme de 6,5 à 14,0 Hz, dont le rythme alpha fait partie (Sannita et *al*, 1999). Nos résultats ne montrent pas de variations significatives dans le cortisol salivaire entre l'exposition 'sham' et l'exposition 'réelle'.

Enfin, les impédances des électrodes ont été mesurées et contrôlées au début de chaque bloc d'enregistrement. Aucune différence locale ou à distance n'a été détectée dans l'impédance cutanée de tous les blocs et en comparant les sessions d'exposition 'sham' à celles 'réelles'. D'où la différence de température détectée entre le téléphone 'réel' et le téléphone 'sham' ne pourrait pas expliquer le résultat observé sur l'EEG, vu qu'elle n'affecte pas l'impédance cutanée qui était identique dans les sessions 'sham' et les sessions 'exposée'. Il semble que l'effet de l'échauffement produit par le téléphone reste local vu qu'il n'a pas abouti à une réaction systémique et aucun effet sur la microcirculation cutanée n'a été observé au niveau du côté contrôle (côté droit). De plus les impédances cutanées n'ont pas montré de différence entre l'exposition 'sham' et l'exposition 'réelle'. D'où, la différence dans l'échauffement entre les deux téléphones ne pourrait pas expliquer l'effet observé sur l'EEG.

Selon ces résultats, l'effet des RF sur l'EEG était spatio-temporel : une baisse dans la puissance de la bande alpha apparaît en premier en regard du côté exposé dans la région homolatérale (côté gauche exposé), puis se déplace vers l'avant puis dans la région controlatérale (côté droit contrôle) entre le début de l'exposition et à la fin de la période de post-exposition.

Enfin, l'effet rapporté ne pouvait être lié ni à la présence de caféine dans la salive, ni à des différences dans la concentration du cortisol entre les deux groupes d'exposition 'sham' et 'réelle'. De même, il ne semble pas en relation avec les impédances qui ne

diffèrent pas ni entre les runs, ni entre les deux côtés de la tête, ni entre les deux sessions expérimentales.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les ondes RF émises par les téléphones portables et l'utilisation intense de ces derniers suscitent la crainte que cette technologie sans fil puisse avoir des effets néfastes sur la santé notamment sur le cerveau et la peau du visage, les organes les plus exposés lors de l'utilisation des téléphones portables. Les jeunes adultes constituent les plus grands utilisateurs des téléphones sans fil. Dans ce contexte nous avons mené deux études pour évaluer l'effet de l'exposition aux ondes RF sur le débit sanguin cérébral, le débit cutané et l'activité électrique du cerveau chez des volontaires jeunes adultes sains à l'âge compris entre 18 et 35 ans.

Notre première étude n'a pas permis de confirmer au niveau des artères principales du cerveau les effets des radiofréquences observés par d'autres techniques sur la vascularisation tissulaire (PET et NIRS). La technique Doppler transcrânien que nous avons utilisée n'a pas montré de modifications mesurables de la circulation cérébrale dans les artères cérébrales moyennes. Nous avons observé que l'exposition aiguë aux RF d'un téléphone mobile GSM (DAS = 0,93 W/kg) n'affecte ni la vitesse du débit sanguin cérébral au niveau des artères cérébrales moyennes, ni les autres paramètres hémodynamiques évalués, l'indice de pulsatilité, l'indice de résistivité, et la réponse hémodynamique au test d'apnée. Cependant, un effet sur la microcirculation de la peau du visage évaluée par Laser Doppler fluxmétrique, a été mis en évidence lors de l'exposition aux RF, à température cutanée identique. Un effet cumulatif de l'exposition aux ondes radiofréquences et de l'échauffement produit par le téléphone mobile a conduit à une forte augmentation de la perfusion de la peau du côté exposé pendant et après l'exposition 'réelle' par rapport à l'exposition 'sham'. L'exposition 'sham' a été réalisée par un téléphone de même apparence que le téléphone 'réel' mais il produisait de la chaleur sans émettre des RF. Il n'y a pas eu d'effet du côté controlatéral.

Dans la deuxième étude, le même système d'exposition a été utilisé et les mêmes critères d'inclusion des volontaires ont été appliqués afin d'avoir un groupe de participants homogène et comparable dans nos deux études.

Nous avons évalué l'activité électrique du cerveau par électroencéphalographie d'éveil pendant les deux conditions « yeux ouverts » et « yeux fermés ». Cette étude a permis de confirmer l'existence d'un effet des radiofréquences sur les bandes de

fréquence alpha (8-12 Hz) dominantes chez l'homme à l'état d'éveil au repos avec les yeux fermés. Une diminution de la puissance spectrale de l'alpha pendant et après l'exposition 'réelle' aux RF en comparaison avec l'exposition 'sham' pendant la période des yeux fermés a été mise en évidence. Cet effet a été observé au niveau du côté homolatéral exposé (côté gauche) au début de l'exposition et puis il se déplace au fur et à mesure de l'exposition voire de la période de post-exposition pour atteindre le côté controlatéral non exposé (côté droit). C'est comme s'il y avait eu une propagation spatiale de l'effet dans le temps. L'originalité de cette étude porte sur le fait de contrôler plusieurs facteurs qui auraient pu biaiser les résultats et attribuer les effets aux RF sans avoir été contrôlés. Pour cela, nous avons différencié entre l'effet thermique et l'effet spécifique aux RF en utilisant les deux téléphones 'réel' et 'sham'. De plus, nous avons pour la première fois mesuré et contrôlé les impédances au niveau des différentes électrodes afin de vérifier si l'effet trouvé pouvait être en rapport avec un changement de l'impédance cutanée suite à l'échauffement produit par le téléphone ou bien dû réellement aux RF. Encore pour la première fois, des dosages du cortisol et de la caféine salivaires ont été réalisés pour contrôler ces facteurs qui peuvent affecter la bande alpha. Les impédances, le cortisol et la caféine n'ont pas montré de différences entre les sessions 'sham' et 'exposé', ni entre les runs avant pendant ou après l'exposition. Les résultats montrent que la diminution de la puissance de l'alpha observée n'était liée ni à la caféine, ni aux différences dans la concentration du cortisol, ni à une modification locale ou à distance de l'impédance cutanée via des modifications vasculaires suite à l'échauffement conduit par le téléphone, donc l'effet observé pourrait être spécifique des RF émises par le téléphone portable.

Au total, notre travail met en évidence un effet spécifique des radiofréquences sur la microcirculation cutanée du visage et la puissance du rythme alpha pendant et après l'exposition aux RF.

L'étape qui suit pour confirmer ou non la spécificité de l'effet des radiofréquences sur l'EEG sera d'en établir le mécanisme Est-ce que le mécanisme classique des champs électromagnétiques qui produisent une absorption diélectrique dans les molécules

d'eau, est responsable de cet effet observé ou bien faut-il chercher un phénomène non encore connu qui l'expliquerait?

De plus, il est important de tester si des effets chez les volontaires jeunes adultes sains seront plus visibles chez les utilisateurs de la téléphonie mobile les plus vulnérables comme les enfants, les personnes âgées et les personnes hypersensibles.

BIBLIOGRAPHIE

Aaslid R. (1986) Transcranial Doppler examination techniques. In: Aaslid R., Transcranial Doppler sonography. New York: SpringerVerlag.

Aaslid R., Markwalder T.M., Nornes H. (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recordings of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg. 57(6):769-74.

Adrian E.D. et Matthews B.H.C. (1934) The Berger Rhythm: Potential changes in the occipital lobes in man. Brain. 57:355-385.

Ahamed V.I., Karthick N.G., Joseph P.K. (2008) Effect of mobile phone radiation on heart rate variability. Comput Biol Med. 38(6):709-712.

Alexandrov A.V. et Neumyer M.M. (2008) Diagnostic Criteria for Cerebrovascular Ultrasound. In: Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment. New York: Blackwell Publishing, Elmsford Ch. 6.

Anderson V. et Joyner K.H. (1995) Specific absorption rate levels measured in a phantom head exposed to radio frequency transmissions from analog handheld mobile phones. Bioelectromagnetics. 16:60-69.

Andrzejak R., Poreba R., Poreba M., Derkacz A., Skalik R., Gac P., Beck B, Steinmetz-Beck A, Pilecki W. (2008) The influence of the call with a mobile phone on heart rate variability parameters in healthy volunteers. Ind Health. 46(4):409-417.

Atlasz T., Kellényi L., Kovács P., Babai N., Thuróczy G., Hejjel L., Hernádi I. (2006) The application of surface plethysmography for heart rate variability analysis after GSM radiofrequency exposure. J Biochem Biophys Methods. 69 (1_2):233-236.

Barry R.J., Clarke A.R., Johnstone S.J., Magee C.A., Rushby J.A. (2007) EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clin Neurophysiol.* 118(12):2765-2773.

Barth A., Winker R., Ponocny-Seliger E., Mayrhofer W., Ponocny I., Sauter C., Vana N. (2008) A meta-analysis for neurobehavioral effects due to electromagnetic field exposure emitted by GSM mobile phones. *Occup Environ Med.* 65(5):342-346.

Bastiaansen M.C., Böcker K.B., Brunia C.H., de Munck J.C., Spekreijse H. (2001) Event-related desynchronization during anticipatory attention for an upcoming stimulus: a comparative EEG/MEG study. *Clin Neurophysiol.* 112(2):393-403.

Benedicic M., Dolenc V.V., Stefanovska A., Bosnjak R. (2006) Left-right asymmetry of the facial microvascular control. *Clin Auton Res.* 16(1):58-60.

Berger, H. (1929) Über das elektroencephalogramm des menschen. *Arch. Psychiatr Nervenkr.* 87:527-570.

Berne R.M. et Levy M. N. (1996) "Overview of the circulation" dans *Principles of physiology*. Edition: Berne R.M., Levy M.N., St Louis: Mosby, 2nd Edition. P. 219-222.

Besset A., Espa F., Dauvilliers Y., Billiard M., de Seze R. (2005) No effect on cognitive function from daily mobile phone use. *Bioelectromagnetics.* 26(2):102-108.

Bise W. (1978) Low power radio-frequency and microwave effects on human electroencephalogram and behavior. *Physiol Chem Phys.* 10:387-398.

Boccalon H. (1996) Doppler au laser: méthodes d'exploration de la microcirculation chez l'homme. In: Masson, edited by Microcirculation clinique. Paris P. 91-108.

Boiten F., Sergeant J., Geuze R. (1992) Event-related desynchronization: the effects of energetic and computational demands. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 82(4):302-309.

Bondar R.L., Stein F., Kassam M.S., Dunphy P.T. (1991) Cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler during parabolic flight. *J Clin Pharmacol* 31(10):915-919.

Borbély A.A., Huber R., Graf T., Fuchs B., Gallmann E., Achermann P. (1999) Pulsed high-frequency electromagnetic field affects human sleep and sleep electroencephalogram. *Neurosci Lett* 275:207-210.

Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. (1990) Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J Invest Dermatol* 95(3):283-286.

Braverman I.M. et Yen A. (1977) Ultrastructure of the human dermal microcirculation. ii. the capillary loops of the dermal papillae. *Journal of Investig Dermatol* 68:44-52.

Brunia C.H. (1999) Neural aspects of anticipatory behavior. *Acta Psychol (Amst)* 101(2-3):213-242.

Burton A.C. (1959) "Physiology of cutaneous circulation: Thermoregulatory functions" dans *The human integument*. American Association for the Advancement of Science Publication numéro 54, Washington D C P 77-88.

Buser M.W., Oberholzer M., Christen H., Heitz P.U. (1987) Analysis of object

clustering. *Anal Quant Cytol Histol* 9(4):303-314.

Butrous G.S., Male J.C., Webber R.S., Barton D.G., Meldrum S.J., Bonnell J.A., Camm A.J. (1983) The effect of power frequency high intensity electric fields on implanted cardiac pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 6:1282-1292.

Cabanac M., et Caputa M. (1979) Open loop increase in trunk temperature produced by face cooling in working humans. *J Physiol* 289:163-174.

CENELEC EN 50361. (2002) Basic Standard for the measurement of Specific Absorption Rate related to human exposure to electromagnetic fields from mobile phones (300 MHz-3 GHz).

Charkoudian N. (2003) Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc* 78(5):603-612.

Charkoudian N. (2010) Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol* 109(4):1221-1228.

Chatrian G.E., Petersen M.C., Lazarte J.A. (1959) The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 11(3):497-510.

Chou C.K., Guy A.W., Kunz L.L., Johnson R.B., Crowley J.J., Krupp J.H. (1992) Long-term, low-level microwave irradiation of rats. *Bioelectromagnetics* 13:469-496.

Cinel C., Boldini A., Fox E., Russo R. (2008 a) Does the use of mobile phones affect human short-term memory or attention? *Appl Cogn Psychol* 22(8):1113-1125.

Cinel C., Russo R., Boldini A., Fox E. (2008 b) Exposure to mobile phone electromagnetic fields and subjective symptoms: A double-blind study. *Psychosom Med* 70(3):345-348.*clin Neurophysiol.* 44:83-93.

Constans J. (2009) « La circulation cutanée et son exploration » dans : *Traité EMC : cosmétologie et dermatologie esthétique* » par Jean Revuz, Elsevier Masson.

Cook C.M., Thomas A.W., Prato F.S. (2004) Resting EEG is affected by exposure to a pulsed ELF magnetic field. *Bioelectromagnetics.* 25(3):196-203.

Cracowski J.L., Minson C.T., Salvat-Melis M., Halliwill J.R. (2006) Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci.* 27(9):503-508.

Critchley H.D. (2002) Electrodermal responses: what happens in the brain? *Neuroscientist.* 8(2):132-142.

Croft R.J., Chandler J.S., Burgess A.P., Barry R.J., Williams J.D., Clarke A.R. (2002) Acute mobile phone operation affects neural function in humans. *Clin Neurophysiol.* 113:1623-1632.

Croft R.J., Hamblin D.L., Spong J., Wood A.W., McKenzie R.J., Stough C. (2008) The effect of mobile phone electromagnetic fields on the alpha rhythm of human electroencephalogram. *Bioelectromagnetics.* 29:1-10.

Croft R.J., Leung S., McKenzie R.J., Loughran S.P., Iskra S., Hamblin D.L. (2010) Cooper NR. Effects of 2G and 3G mobile phones on human alpha rhythms: Resting EEG in adolescents, young adults, and the elderly. *Bioelectromagnetics.* 31(6):434-444.

Curcio G, Valentini E, Moroni F, Ferrara M, De Gennaro L, Bertini M. (2008) Psychomotor performance is not influenced by brief repeated exposures to mobile phones. *Bioelectromagnetics*. 29:237-241.

Curcio G., Ferrara M., De Gennaro L., Cristiani R., D'Inzeo G., Bertini M. (2004) Time-course of electromagnetic field effects on human performance and tympanic temperature. *Neuroreport*. 15(1):161-164.

Curcio G, Ferrara M., Limongi T., Tempesta D., Di Sante G., De Gennaro L., Quaresima V., Ferrari M. (2009) Acute mobile phones exposure affects frontal cortex hemodynamics as evidenced by functional near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 29(5):903-10.

Curcio G, Ferrara M., Moroni F, D'Inzeo G, Bertini M., De Gennaro L. (2005) Is the brain influenced by a phone call? An EEG study of resting wakefulness. *Neurosci Res*. 53:265-270.

Dawson M.E., Schell A.M., Fillion D.L. (2007) The Electro dermal System. In: *The Handbook of Psychophysiology*, 3rd Edition. Cambridge University Press. New-York. P. 159-181.

D'Costa H., Trueman G., Tang L., Abdel-rahman U., Abdel-rahman W., Ong K., Cosic I. (2003) Human brain wave activity during exposure to radiofrequency field emissions from mobile phones. *Australas Phys Eng Sci Med*. 26(4):162-167.

Deslandes A.C., Veiga H., Cagy M., Piedade R., Pompeu F., Ribeiro P. (2005) Effects of caffeine on the electrophysiological, cognitive and motor responses of the central nervous system. *Braz J Med Biol Res*. 38(7):1077-1086.

Dickey P.S., Kailasnath P., Bloomgarden G., Goodrich I., Chaloupka J. (1996) Computer modeling of cerebral blood flow following internal carotid artery occlusion. *Neurol Res.* 18(3):259-266.

Dringenberg, H.C. (2000) Alzheimer's disease: more than a 'cholinergic disorder' -evidence that cholinergic-monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. *Behav Brain Res.* 115(2):235-249.

Dujardin K., Bourriez J.L., Derambure P., Guieu J.D. (1993) Topographical study of event-related desynchronization: value in the psychophysiologic approach to cognitive processes. *Neurophysiol Clin.* 23(5):447-459.

Edelstyn N. et Oldershaw A. (2002) The acute effects of exposure to the electromagnetic field emitted by mobile phones on human attention. *Neuroreport.* 13(1):119-121.

Eliyahu I., Luria R., Hareuveny R., Margaliot M., Meiran N., Shani G. (2006) Effects of radiofrequency radiation emitted by cellular telephones on the cognitive functions of humans. *Bioelectromagnetics.* 27(2):119-126.

Eltiti S., Wallace D., Ridgewell A., Zougkou K., Russo R., Sepulveda F., Fox E. (2009) Short-term exposure to mobile phone base station signals does not affect cognitive functioning or physiological measures in individuals who report sensitivity to electromagnetic fields and controls. *Bioelectromagnetics.* 30(7):556-563.

Escande D. et Mace B. (1982) *Le Capillaire*. Documentation scientifique des laboratoires Beytout, St-Mandé, Tome 1.

Esen F. et Esen H. (2005) Effect of electromagnetic fields emitted by cellular phones on the latency of evoked electrodermal activity. *Int J Neurosci.* 116(3):321-329.

Faraci F.M., Mayhan W.G., Schmid P.G., Heistad D.D. (1988) Effects of arginine vasopressin on cerebral microvascular pressure. *Am J Physiol.* 255(1 Pt 2):70-76.

Foxe J.J., Simpson G.V., Ahlfors S.P. (1998) Parieto-occipital ;10 Hz activity reflects anticipatory state of visual attention mechanisms. *Neuroreport.* 9(17):3929-33.

Fredholm B.B., Bättig K., Holmen J., Nehlig A., Zvartau E.E. (1999) Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 51(1):83-133.

Freund P.R., Brengelmann G.L., Rowell L.B., Halar E. (1984) Attenuated skin blood flow response to hyperthermia in paraplegic men. *J Appl Physiol.* 56(4):1104-1109.

Fritzer G., Göder R., Friege L., Wachter J., Hansen V., Hinze-Selch D., Aldenhoff J.B. (2007) Effects of short- and long-term pulsed radiofrequency electromagnetic fields on night sleep and cognitive functions in healthy subjects. *Bioelectromagnetics.* 28(4):316-325.

Gevins A., Smith M.E., Leong H., McEvoy L., Whitfield S., Du R., Rush G. (1998) Monitoring working memory load during computer-based tasks with EEG pattern recognition methods. *Hum Factors.* 40(1):79-91.

Gevins A., Smith M.E., McEvoy L., Yu D. (1997) High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex*. 7(4):374-385.

Ghosn R., Thuróczy G., Loos N., Brenet-Dufour V., Liabeuf S., de Seze R., Selmaoui B. (2012) Effects of GSM 900 MHz on Middle Cerebral Artery Blood Flow Assessed by Transcranial Doppler Sonography. *Radiation Research*. 178(6):543-550.

Ghosn R., Villégier A.S., Selmaoui B., Thuróczy G., de Seze R. (2013) Effets des radiofréquences sur le système nerveux central chez l'homme : EEG, sommeil, cognition, vascularisation. *Comptes Rendus Physique*. 14(5):395-401.

Gil S. 2009. Comment étudier les émotions en laboratoire ? *Revue électronique de psychologie sociale*. 4:15-24.

Goh D., Minns R.A., Hendry G.M., Thambyayah M., Steers A.J. (1992) Cerebrovascular resistive index assessed by duplex Doppler sonography and its relationship to intracranial pressure in infantile hydrocephalus. *Pediatr Radiol*. 22(4):246-250.

Gosling R.G. et King D.H. (1974) Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med*. 67(6 Pt 1):447-449.

Gounelle J.C., Meunier J.M., Gairard A. (1989) "Les vaisseaux" dans *Anatomie et physiologie humaines*. Paris, MASSON, Tome 1. P. 323-351.

Guyton A.C. (1991) *Textbook of Medical Physiology*. Saunders W B Company, Eight Editions.

Haarala C., Bergman M., Laine M., Revonsuo A., Koivisto M., Ha

Hämäläinen H. (2005) Electromagnetic field emitted by 902 MHz mobile phones shows no effects on children's cognitive function. *Bioelectromagnetics*. Suppl 7:144-150.

Haarala C., Ek M., Björnberg L., Laine M., Revonsuo A., Koivisto M., Hämäläinen H. (2004) 902MHz mobile phone does not affect short term memory in humans. *Bioelectromagnetics*. 25(6):452-456.

Haarala C., Aalto S., Hautzel H., Julkunen L., Rinne J.O., Laine M., Krause B., Hämäläinen H. (2003 a) Effects of a 902 MHz mobile phone on cerebral blood flow in humans: a PET study. *Neuroreport*. 14(16):2019-23.

Harvey W. (1628) *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis*. Frankfurt, The Warnock Library.

Hietanen M., Hämäläinen A.M., Husman T. (2002) Hypersensitivity symptoms associated with exposure to cellular telephones: No causal link. *Bioelectromagnetics*. 23(4):264-270.

Hietanen M., Kovala T., Hämäläinen A.M. (2000) Human brain activity during exposure to radiofrequency fields emitted by cellular phones. *Scand J Work Environ Health*. 26(2):87-92.

Hillert L., Åkerstedt T., Lowden A., Wiholm C., Kuster N., Ebert S., Boutry C., Moffat S.D., Berg M., Arnetz B.B. (2008) The effects of 884 MHz GSM wireless communication signals on headache and other symptoms: an experimental provocation study. *Bioelectromagnetics*. 29(3):185-196.

Hillert L., Berglind N., Arnetz B.B., Bellander T. (2002) Prevalence of self-reported hypersensitivity to electric or magnetic fields in a population-based questionnaire survey. *Scand J Work Environ Health*. 28(1):33-41.

Hinrikus H., Bachmann M., Lass J., Tomson R., Tuulik V. (2008) Effect of 7, 14 and 21 Hz modulated 450 MHz microwave radiation on human electroencephalographic rhythms. *Int J Radiat Biol.* 84(1):69-79.

Hinrikus H., Parts M., Lass J., Tuulik V. (2004) Changes in human EEG caused by low level modulated microwave stimulation. *Bioelectromagnetics.* 25(6):431-440.

Hodges G.J., Jackson D.N., Mattar L., Johnson J.M., Shoemaker J.K. (2009) Neuropeptide Y and neurovascular control in skeletal muscle and skin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 297(3):R546-R555.

Hofírek I., Sochor O., Olovský J. (2004) Assessment of changes in peripheral microcirculation in type I diabetics with laser Doppler flowmetry. *Vnitr Lek.* 50(11):836-841.

Hoole S. et Van Leeuwenhoek A. (1798) Select works containing his microscopical discoveries in many of the works of nature. Vol. 1 London, G and W Nicol.

Huber R., Treyer V., Borbely A.A., Schuderer J., Gottselig J.M., Landolt H.P., Werth E., Berthold T., Kuster N., Buck A., Achermann P. (2002) Electromagnetic fields, such as those from mobile phones, alter regional cerebral blood flow and sleep and waking EEG. *J Sleep Res.* 11(4):289-295.

Huber R., Graf T., Cote K.A., Wittmann L., Gallmann E., Matter D., Schuderer J., Kuster N., Borbély A.A., Achermann P. (2000) Exposure to pulsed high-frequency electromagnetic field during waking affects human sleep EEG. *NeuroReport.* 11(15):3321-3325.

Huber R., Treyer V., Schuderer J., Berthold T., Buck A., Kuster N., Landolt H.P., Achermann P. (2005) Exposure to pulse modulated radio frequency electromagnetic

fields affects regional cerebral blood flow. *Eur J Neurosciences*. 21(4):1000-1006.

Hung C.S., Anderson C., Horne J.A., McEvoy P. (2007) Mobile phone 'talk-mode' signal delays EEG-determined sleep onset. *Neurosci Lett*. 421(1):828-6.

International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP).

(1999) Recommandations du Conseil du 12 juillet 1999 relative à la limitation de l'exposition du public aux champs électromagnétiques de 0 Hz à 30 GHz. *Journal Officiel des Communautés Européennes*. 1999/519/CE.

International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP).

(1998) Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys*. 74:494-522.

Irlenbusch L., Bartsch B., Cooper J., Herget I., Marx B., Raczek J., Thoss F.

(2007) Influence of a 902.4 MHz GSM signal on the human visual system: Investigation of the discrimination threshold. *Bioelectromagnetics*. 28(8):648-654.

Jacobs G.D., Lubar J.F. (1989) Spectral analysis of the central nervous

system effects of the relaxation response elicited by autogenic training. *Behav Med*. 15(3):125-132.

Jasper H. (1958) The ten-twenty electrode system of the International

Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 10:371-375.

Jasper H.H., Penfield W. (1949) Electrocorticograms in man: effect of

voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Arch Psychiatr*. 183:163-73.

Johnson P C. (2008) "Overview of the microcirculation" dans Handbook of physiology - Microcirculation. Tuma R.F.T., Duran W.N., Ley K.

Johnson J.M., Taylor W.F., Shepherd A.P., Park M.K. (1984) Laser-Doppler measurement of skin blood flow: comparison with plethysmography. *J Appl Physiol* 56(3):798-803.

Kainz W., Casamento J.P., Ruggera P.S., Chan D.D., Witters D.M. (2005) Implantable cardiac pacemaker electromagnetic compatibility testing in a novel security system simulator. *IEEE Trans Biomed Eng.* 52(3):520-530.

Keetley V., Wood A.W., Spong J., Stough C. (2006) Neuropsychological sequelae of digital mobile phone exposure in humans. *Neuropsychologia*. 44(10):1843-1848.

Kellogg D.L. Jr., Zhao J.L., Wu Y. (2008) Neuronal nitric oxide synthase control mechanisms in the cutaneous vasculature of humans in vivo. *J Physiol* 586(3):847-857.

Kelly S.P., Labor E.C., Reilly R.B., Foxe J.J. (2006) Increases in alpha oscillatory power reflect an active retinotopic mechanism for distracter suppression during sustained visuospatial attention. *J Neurophysiol* 95(6):3844-3851.

Kleinlogel H., Dierks T., Koenig T., Lehmann H., Minder A., Berz R. (2008 a) Effects of weak mobile phone-electromagnetic fields (GSM, UMTS) on well-being and resting EEG. *Bioelectromagnetics*. 29(6):479-487.

Klimesch W. (1992) Pre- and poststimulus processes in category judgement tasks as measured by event-related desynchronization (ERD). *J Psychophysiol* 6:186-203.

Klimesch W. (1996) Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *Int J Psychophysiol* 24(1-2):61-100.

Klimesch W. (1997) EEG-alpha rhythms and memory processes. *Int J Psychophysiol* 26(1-3):319-340.

Klimesch W. (1999) EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* 29(2-3):169-195.

Klimesch W., Schimke H., Schwaiger J. (1994) Episodic and semantic memory: an analysis in the EEG-theta and alpha band. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91:428-441.

Klimesch W., Doppelmayr M., Pachinger T., Ripper B. (1997 a) Brain oscillations and human memory: EEG correlates in the upper alpha and theta band. *Neurosci Lett* 238(1_2):9-12.

Klimesch W., Doppelmayr M., Pachinger T., Russegger H. (1997 b) Event-related desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information. *Brain Res Cogn Brain Res* 6(2):83-94.

Klimesch W., Doppelmayr M., Schimke H., Ripper B. (1997 c) Theta synchronization and alpha desynchronization in a memory task. *Psychophysiology* 34(2):169-76.

Klimesch W., Russegger H., Doppelmayr M., Pachinger T. (1998) A method for the calculation of induced band power: implications for the significance of brain oscillations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108(2):123-130.

Klimesch W., Sauseng P., Gerloff C. (2003) Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha

frequency. *Eur J Neurosci.* 17(5):1129-1133. Doppelmayr M.

Klimesch W., Schimke H., Doppelmayr M., Ripper B., Schwaiger J., Pfurtscheller G. (1996) Event-related desynchronization (ERD) and the Dm effect: does alpha desynchronization during encoding predict later recall performance? *Int J Psychophysiol.* 24(1-2):47-60.

Koivisto M, Krause CM, Revonsuo A, Laine M, Hämäläinen H. (2000 a) The effects of electromagnetic field emitted by GSM phones on working memory. *Neuroreport.* 11(8):1641-1643.

Koivisto M, Revonsuo A, Krause C, Haarala C, Sillanmäki L, Laine M, Hämäläinen H. (2000 b) Effects of 902 MHz electromagnetic field emitted by cellular telephones on response times in humans. *Neuroreport.* 11(2):413-415.

Koivisto M., Haarala C., Krause C.M., Revonsuo A., Laine M., Hämäläinen H. (2001) GSM phone signal does not produce subjective symptoms. *Bioelectromagnetics.* 22(3):212-215.

Kramarenko A.V. et Tan U. (2003) Effects of high-frequency electromagnetic fields on human EEG: a brain mapping study. *Int J Neurosci.* 113(7):1007-1019.

Krause C.M., Sillanmäki L., Koivisto M., Häggqvist A., Saarela C., Revonsuo A., Laine M., Hamalainen H. (2000 a) Effects of electromagnetic field emitted by cellular phones on the EEG during a memory task. *Neuroreport.* 11(4):761-764.

Krause C.M., Sillanmäki L., Koivisto M., Häggqvist A., Saarela C., Revonsuo A., Laine M., Hämäläinen H. (2000 b) Effects of electromagnetic fields emitted by cellular phones on the electroencephalogram during a visual working memory task. *Int J Radiat Biol.* 76(12):1659-67.

Kuhlman W.N. (1978) Functional topography of the human mu rhythm. *Electroenceph Clin Neurophysi.* 45(2): 290-294.

Kuhnel W. (1991) *Atlas de poche d'histologie*. Paris, Flammarion.

Kwon M.S., Koivisto M., Laine M., Hämäläinen H. (2008) Perception of the electromagnetic field emitted by a mobile phone. *Bioelectromagnetics.* 29(2):154-159.

Kwon M.S. et Hämäläinen H. (2011) Effects of mobile phone electromagnetic fields: Critical evaluation of behavioral and neurophysiological studies. *Bioelectromagnetics.* 32 (4):253-272.

Kwon M.S., Vorobyev V., Kännälä S., Laine M., Rinne J.O., Toivonen T., Johansson J., Teräs M., Joutsa J., Tuominen L., Lindholm H., Alanko T., Hämäläinen H. (2012) No effects of short-term GSM mobile phone radiation on cerebral blood flow measured using positron emission tomography. *Bioelectromagnetics.* 33(3):247-256.

Landgrebe M., Frick U., Hauser S., Langguth B., Rosner R., Hajak G., Eichhammer P. (2008 b) Cognitive and neurobiological alterations in electromagnetic hypersensitive patients: Results of a case-control study. *Psychol Med.* 38(12):1781-1791.

Landgrebe M., Binder H., Koller M., Eberl Y., Kleinjung T., Eichhammer P., Graf E., Hajak G., Langguth B. (2008 a) Design of a placebo-controlled, randomized study of the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic tinnitus. *BMC Psychiatry.* 15:8-23.

Laval L., Leveque Ph., Jecko B. (2000) A New InVitro Exposure Device for the Mobile Frequency of 900 MHz. *Bioelectromagnetics* 21:255:263.

Lebedeva N.N., Sulimov A.V., Sulimova O.P., Korotkovskaya T.I., Gailus T. (2001) Investigation of brain potentials in sleeping humans exposed to the electromagnetic field of mobile phones. *Crit Rev Biomed Eng.* 29(1):125-133.

Lee T.M., Lam P.K., Yee L.T., Chan C.C. (2003) The effect of the duration of exposure to the electromagnetic field emitted by mobile phones on human attention. *Neuroreport.* 14(10):1361-1364.

Levallois P., Neutra R., Lee G., Hristova L. (2002) Study of self-reported hypersensitivity to electromagnetic fields in California. *Environ Health Perspect* 110 Suppl. (4):619-623.

Lindholm H., Alanko T., Rintamäki H., Kännälä S., Toivonen T., Sistonen H., Tiikkaja M., Halonen J., Mäkinen T., Hietanen M. (2011) Thermal effects of mobile phone RF fields on children: A provocation study. *Prog Biophys Mol Biol.* 107(3):399-403.

Loos N., Thuróczy G., Ghosn R., Brenet-Dufour V., Liabeuf S., Selmaoui B., Libert J.P., Bach V., Diouf M., de Seze R. (2013) Is the effect of mobile phone radiofrequency waves on human skin perfusion non-thermal? *Microcirculation.* 20(7):629-636.

Lopes da Silva F. (1991) Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 79(2):81-93.

Lossius K., Eriksen M., Walløe L. (1993) Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: connection with heart rate and blood pressure variability. *J Physiol.* 460:64-655.

Loughran S.P., McKenzie R.J., Jackson M.L., Howard M.E., Croft R.J. (2012) Individual differences in the effects of mobile phone exposure on human sleep:

rethinking the problem. *Bioelectromagnetics*. 33(1):86-93.

Loughran S.P., Wood A.W., Barton J.M., Croft R.J., Thompson B., Stough C. (2005) The effect of electromagnetic fields emitted by mobile phones on human sleep. *NeuroReport*. 16(17):1973-1976.

Louppe B. (2001) dans « Pollution électromagnétique ». Ed. Nature et Progrès.

Luria R., Eliyahu I., Hareuveny R., Margaliot M., Meiran N. (2009) Cognitive effects of radiation emitted by cellular phones: The influence of exposure side and time. *Bioelectromagnetics*. 30(3):198-204.

Maby E., Le Bouquin Jeannes R., Faucon G. (2006) Short-term effects of GSM mobiles phones on spectral components of the human electroencephalogram. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 1:3751-3754.

Maier R., Greter S.E., Maier N. (2004) Effects of pulsed electromagnetic fields on cognitive processes - A pilot study on pulsed field interference with cognitive regeneration. *Acta Neurol Scand*. 110(1):46-52.

Malpighi M. (1661) *De pulmonibus observationes anatomicae*. Bologna.

Mann K. et Roschke J. (1996) Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on human sleep. *Neuropsychobiology*. 33(1):41-47.

Marciani M.G., Maschio M., Spanedda F., Caltagirone C., Gigli G.L., Bernardi G. (1994) Quantitative EEG evaluation in normal elderly subjects during mental processes: age-related changes. *Int J Neurosci*. 76(1-2):131-140.

Marieb E. N. (1999) "Le système tégumentaire" dans Anatomie et physiologie humaines. Editions du Renouveau Pédagogique Inc. P. 142-163.

Markus H.S. et Harrison M.J. (1992) Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 23(5):668-673.

Mayrovitz H.N. et Groseclose E.E. (2002) Neurovascular responses to sequential deep inspirations assessed via laser-Doppler perfusion changes in dorsal finger skin. *Clin Physiol Funct Imaging*. 22(1):49-54.

McCord G.R., Cracowski J.L., Minson C.T. (2006) Prostanoids contribute to cutaneous active vasodilation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 291(3):R596-R602.

Miller R. (1991) Cortico-Hippocampal Interplay and the Representation of Contexts in the Brain. Springer-Verlag, Heidelberg, Germany.

Minson C.T. (2010) Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol*. 109(4):1239-46.

Mizuno Y., Moriguchi Y., Hikage T., Terao Y., Ohnishi T., Nojima T., Ugawa Y. (2009) Effects of W-CDMA 1950 MHz EMF emitted by mobile phones on regional cerebral blood flow in humans. *Bioelectromagnetics*. 30(7):536-544.

Monfrecola G., Moffa G., Procaccini E.M. (2003) Non-ionizing electromagnetic radiations, emitted by a cellular phone, modify cutaneous blood flow. *Dermatology*. 207(1):10-14.

Mulholland T.B. (1965) Occurrence of the electroencephalographic alpha rhythm with eyes open. *Nature*. 206(985):746.

Nam K.C., Lee J.H., Noh H.W., Cha E.J., Kim N.H., Kim DW. (2009)

Hypersensitivity to RF fields emitted from CDMA cellular phones: a provocation study. *Bioelectromagnetics*. 30(8): 641-650.

Neubauer A.C. et Freudenthaler H.H. (1995) Ultradian rhythms in cognitive performance: no evidence for a 1.5-h rhythm. *Biol Psychol*. 40(3):281-98.

Neuper C. et Pfurtscheller G. (1999) Motor imagery and ERD. In: Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Eds., *Event-Related Desynchronization. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 6, Revised Ed Elsevier, Amsterdam. P. 303-325.

Nieto-Hernandez R., Rubin G.J., Cleare A.J., Weinman J.A., Wessely S. (2008) Can evidence change belief? Reported mobile phone sensitivity following individual feedback of an inability to discriminate active from sham signals. *J Psychosom Res*. 65(5):453-460.

Nunez P.L. (1981) *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG*. Oxford University Press, New York, NY.

Nyquist H. (1928) Certain topics in the telegraph transmission theory. *Transactions AIEE*. 47:617-644.

Oftedal G., Straume A., Johnsson A., Stovner L.J. (2007) Mobile phone

headache: A double blind, sham-controlled provocation study. *Cephalalgia*. 27(5):447-455.

Parazzini M., Ravazzani P., Tognola G., Thuróczy G., Molnar F.B., Sacchettini A., Ardesi G., Mainardi L.T. (2007) Electromagnetic fields produced by GSM cellular phones and heart rate variability. *Bioelectromagnetics*. 28(2):122-129.

Perentos N., Croft R.J., McKenzie R.J., Cvetkovic D., Cosic I. (2007) Comparison of the effects of continuous and pulsed mobile phone like RF exposure on the human EEG. *Australas Phys Eng Sci Med*. 30(4):274-280.

Petty G.W., Wiebers D.O., Meissner I. (1990) Transcranial Doppler Ultrasonography: Clinical Applications in Cerebrovascular Disease. *Mayo Clin Proc*. 65(10):1350-1364.

Pfurtscheller G. (1992) Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83(1):62-69.

Pfurtscheller G., Pichler-Zaludek K., Neuper C. (1999) ERD and ERS in voluntary movement of different limbs. In: Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. (Eds.), *Event-Related Desynchronization: Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 6, Revised Ed Elsevier, Amsterdam. P. 245-268.

Pfurtscheller G. et Aranibar A. (1977) Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 42(6):817-26.

Pfurtscheller G. et Lopes da Silva F.H. (1999) Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*. 110(11):1842-57.

Pfurtscheller G. et Neuper C. (1994) Event-related synchronization of mu

rhythm in the EEG over the cortical hand area in man. *Neurosci Lett.* 174(1):93-96.

Pourcelot L. (1974) *Velocimetrie ultrasonore Doppler* Seminaire INSERM. Paris, France: Editions INSERM. P. 213-240.

Prázný M. et Skrha J. (2000) Microcirculation in the skin of the upper extremities in type 1 diabetics using the laser Doppler method. *Cas Lek Cesk.* 139(10):309-312.

Preece A.W., Goodfellow S., Wright M.G., Butler S.R., Dunn E.J., Johnson Y., Manktelow T.C., Wesnes K. (2005) Effect of 902 MHz mobile phone transmission on cognitive function in children. *Bioelectromagnetics Suppl.* 7:138-143.

Preece A.W., Iwi G., Davies-Smith A., Wesnes K., Butler S., Lim E., Varey A. (1999) Effect of a 915-MHz simulated mobile phone signal on cognitive function in man. *Int J Radiat Biol.* 75(4):447-456.

Ramos J., Corsi-Cabrera M., Guevara M.A., Arce C. (1993) EEG activity during cognitive performance in women. *Int J Neurosci.* 69(1-4):185-95.

Rasch W., et Cabanac M. (1993) Vasomotor response of the human face: laser-Doppler measurements during mild hypo- and hyperthermia. *Acta Physiol Scand.* 147(4):431-6.

Regel S.J., Gottselig J.M., Schuderer J., Tinguely G., Rétey J.V., Kuster N., Landolt H.P., Achermann P. (2007 a) Pulsed radio frequency radiation affects cognitive performance and the waking electroencephalogram. *Neuroreport.* 18(8):803-807.

Regel S.J., Negovetic S., Rösli M., Berdiñas V., Schuderer J., Huss A., Lott U., Kuster N., Achermann P. (2006) UMTS base stationlike exposure, well-being, and cognitive performance. *Environ Health Perspect.* 114(8):1270-1275.

Regel S.J., Tinguely G., Schuderer J., Adam M., Kuster N., Landolt H.P., Achermann P. (2007 b) Pulsed radio-frequency electromagnetic fields: Dose-dependent effects on sleep, the sleep EEG and cognitive performance. *J Sleep Res.* 16(3):253-258.

Reiser H., Dimpfel W., Schober F. (1995) The influence of electromagnetic fields on human brain activity. *Eur J Med Res.* 1(1):27-32.

Reite M., Higgs L., Lebet J.P., Barbault A., Rossel C., Kuster N., Dafni U., Amato D., Pasche B. (1994) Sleep inducing effect of low energy emission therapy. *Bioelectromagnetics.* 15(1):67-75.

Ricceri L., Minghetti L., Moles A., Popoli P., Confaloni A., De Simone R., Piscopo P., Scattoni M.L., di Luca M., Calamandrei G. (2004) Cognitive and neurological deficits induced by early and prolonged basal forebrain cholinergic hypofunction in rats. *Exp Neurol.* 189(1):162-172.

Riddervold I.S., Pedersen G.F., Andersen N.T., Pedersen A.D., Andersen J.B., Zachariae R., Mølhave L., Sigsgaard T., Kjærgaard S.K. (2008) Cognitive function and symptoms in adults and adolescents in relation to RF radiation from UMTS base stations. *Bioelectromagnetics.* 29(4):257-267.

Robertson D., Biaggioni I., Burnstock G., Low P.A., Paton J.F.R. (2012) In: *Primer on the autonomic nervous system.* Edited by Elsevier, Third Edition.

Rösli M. (2008) Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: a systematic review. *Environ Res.* 107(2):277-287.

Röösli M., Moser M., Baldinini Y., Meier M., Braun-Fahrländer C. (2004) Symptoms of ill health ascribed to electromagnetic field exposure - A questionnaire survey. *Int J Hyg Environ Health*. 207(2):141-150.

Röschke J. et Mann K. (1997) No short-term effects of digital mobile radio telephone on the awake human electroencephalogram. *Bioelectromagnetics*. 18(2):172-176.

Rossini P.M., Desiato M.T., Lavaroni F., Caramia M.D. (1991) Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Res*. 567(1)111-119.

Rothman S. (1954) *Physiology and Biochemistry of the skin*. The University of Chicago Press. P. 61-64.

Roustit M. et Cracowski J.L. (2012) Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirculation*. 19(1):47-64.

Rubin G.J., Cleare A.J., Wessely S. (2008) Psychological factors associated with self-reported sensitivity to mobile phones. *J Psychosom Res*. 64(1):1-9.

Rubin G.J., Hahn G., Everitt B.S., Cleare A.J., Wessely S. (2006) Are some people sensitive to mobile phone signals? Within participants double blind randomised provocation study. *Br Med J*. 332(7546):886-891.

Rubin G.J., Munshi J.D., Wessely S. (2005) Electromagnetic hypersensitivity: A systematic review of provocation studies. *Psychosom Med*. 67(2):224-232.

Rubin G.J., Nieto-Hernandez R., Wessely S. (2010) Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (formerly 'electromagnetic hypersensitivity'): An updated systematic review of provocation studies.

Bioelectromagnetics. 31(1):1-11.

Rugg M.D., Dickens A.M. (1982) Dissociation of alpha and theta activity as a function of verbal and visuospatial tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 53(2):201-207.

Russo R., Fox E., Cinel C., Boldini A., Defeyter M.A., Mirshekar-Syahkal D., Mehta A. (2006) Does acute exposure to mobile phones affect human attention? *Bioelectromagnetics*. 27(3):215-220.

Salerud E.G., Tenland T., Nilsson G.E., and Öberg P.Å. (1983) Rythmical variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp*. 2(2):91-102.

Sannita W.G., Loizzo A., Garbarino S., Gesino D., Massimilla S., Ogliastro C. (1999) Adrenocorticotropin-related modulation of the human EEG and individual variability. *Neurosci Lett*. 262(3):147-150.

Santini R., Seigne M., Bonhomme-Faivre L. (2000) Danger of cellular telephones and their relay stations. *Pathol Biol (Paris)*. 48(6):525-528.

Sasaki K., Tsujimoto T., Nishikawa S., Nishitani N., Ishihara T. (1996) Frontal mental theta wave recorded simultaneously with magnetoencephalography and electroencephalography. *Neurosci Res*. 26(1):79-81.

Schatlo B. et Pluta R.M. (2007) Clinical applications of transcranial Doppler sonography. *Rev Recent Clin Trials*. 2(1):49-57.

Schmid G., Sauter C., Stepansky R., Lobentanz I.S., Zeitlhofer J. (2005) No influence on selected parameters of human visual perception of 1970 MHz UMTS-like exposure. *Bioelectromagnetics*. 26(4):243-250.

Schreier N., Huss A., Rösli M. (2006) The prevalence of symptoms attributed to electromagnetic field exposure: A crosssectional representative survey in Switzerland. *Soz Präventivmed.* 51(4):202-209.

Settak G., Lengyel A., Molnár C., Bereczki D. (2002) Transcranial Doppler study of cerebral hemodynamic changes during breathholding and hyperventilation tests. *J Neuroimaging.* 12(3):252-258.

Siepmann M. et Kirch W. (2002) Effects of caffeine on topographic quantitative EEG. *Neuropsychobiology.* 45(3):161-166.

Simunic D., Wach P., Renhart W., Stollberger R. (1996) Spatial distribution of highfrequency electromagnetic energy in human head during MRI: numerical results and measurements. *IEEE Trans Biomed Eng.* 43(1):88-94.

Smith A. (2002) Effects of caffeine on human behaviour. *Food Chem Toxicol.* 40(9):1243-1255.

Smythe J.W. et Costall B. (2003) Mobile phone use facilitates memory in male, but not female, subjects. *Neuroreport.* 14(2):243-246.

Stephens D.P., Saad A.R., Bennett L.A., Kosiba W.A., Johnson J.M. (2004) Neuropeptide Y antagonism reduces reflex cutaneous vasoconstriction in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 287(3):H1404-H1409.

Stephens R.B. et Stilwell D.L. (1969) Arteries and veins of the human brain. Thomas, Springfield I11. P. 181.

Steriade M. et Llinás R.R. (1988) The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev.* 68(3):649-742.

Stigsby B., Rodenberg J.C., Moth H.B. (1981) Electroencephalographic findings during mantra meditation (transcendental meditation). A controlled, quantitative study of experienced meditators. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 51(4):434-442.

Stovner L.J., Oftedal G., Straume A., Johnsson A. (2008) Nocebo as headache trigger: Evidence from a sham-controlled provocation study with RF fields. *Acta Neurol Scand Suppl.* 188:67-71.

Strand F.L. (1983) *Physiology - A regulatory system approach.* MacMillan Pub. Co., 2nd Edition. P. 244-269.

Tahvanainen K., Niño J., Halonen P., Kuusela T., Laitinen T., Länsimies E., Hartikainen J., Hietanen M., Lindholm H. (2004) Cellular phone use does not acutely affect blood pressure or heart rate of humans. *Bioelectromagnetics.* 25(2):73-83.

Tamaki K. et Heistad D.D. (1986) Response of cerebral arteries to sympathetic stimulation during acute hypertension. *Hypertension.* 8(10):911-917.

Tamer A., Gündüz H., Özyildirim S. (2009) The cardiac effects of a mobile phone positioned closest to the heart. *Anadolu Kardiyol Derg.* 9(5):380-384.

Tatu L., Moulin T., Bogousslavsky J. Duvernoy H. (1998) Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology.* 50(6):1699-1708.

Tell R. et Mantiply E. (1980) Population exposure to VHF and UHF broadcast radiation in the United States. *Proc IEEE.* 68:6-12.

Tenland T., Salerud E.G., Nilsson G.E., Öberg P.Å. (1983) Spatial and temporal variations in human skin blood flow. *International Journal of*

Microcirculation: Clinical and Experimental. 2(2):81-90.

Terao T., Okano T., Furubayashi T., Yugeta A., Inomata-Terada S., Ugawa Y. (2007) Effects of thirty-minute mobile phone exposure on saccades. *Clin Neurophysiol.* 118(7):1545-1556.

Terao Y., Okano T., Furubayashi T., Ugawa Y. (2006). Effects of thirty-minute mobile phone use on visuo-motor reaction time. *Clin Neurophysiol.* 117(11):2504-2511.

Thuróczy G., Kubinyi Gy., Sinay H., Bakos J., Sipos K., Lénárt Á., Szabó L.D. (1999) Human electrophysiological studies on influence of RF exposure emitted by GSM cellular phones. In: Bersani F, editor. *Electricity and magnetism in biology and medicine*. Plenum Press, Oxford. P. 721-724.

Trunk A, Stefanics G, Zentai N, Kovács-Bálint Z, Thuróczy G, Hernádi I. (2013) No effect of a single 3G UMTS mobile phone exposure on spontaneous EEG activity, ERP correlates, and automatic deviance detection. *Bioelectromagnetics.* 34(1):31-42.

Unterlechner M., Sauter C., Schmid G., Zeitlhofer J. (2008) No effect of an UMTS mobile phone-like electromagnetic field of 1.97 GHz on human attention and reaction time. *Bioelectromagnetics.* 29(2):145-153.

Vecchio F., Babiloni C., Ferreri F., Curcio G., Fini R., Del Percio C., Rossini P.M. (2007) Mobile phone emission modulates interhemispheric functional coupling of EEG alpha rhythms. *Eur J Neurosci.* 25(6):1908-1913.

Vecchio F., Babiloni C., Ferreri F., Buffo P., Cibelli G., Curcio G., van Dijkman S., Melgari J.M., Giambattistelli F., Rossini P.M. (2010) Mobile phone emission modulates

inter-hemispheric functional coupling of EEG alpha rhythms in elderly compared to young subjects. *Clin Neurophysiol* 121(2):163-171.

Vogt F, Klimesch W, Doppelmayr M. (1998) High-frequency components in the alpha band and memory performance. *J Clin Neurophysiol* 15(2):167-172.

Volkow N.D., Tomasi D., Wang G.J., Vaska P., Fowler J.S., Telang F., Alexoff D., Logan J., Wong C. (2011) Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *J Am Med Assoc*. 305(8):808-813.

von Klitzing L. (1995) Low-frequency pulsed electromagnetic fields influence EEG of man. *Physica Med* 11:77-80.

Wagner P., Röschke J., Mann K., Fell J., Hiller W., Frank C., Grözing M. (2000) Human sleep EEG under the influence of pulsed radio frequency electromagnetic fields. Results from polysomnographies using submaximal high power flux densities. *Neuropsychobiology*. 42(4):207-212.

Wagner P., Röschke J., Mann K., Hiller W., Frank C. (1998) Human sleep under the influence of pulsed radiofrequency electromagnetic fields: a polysomnographic study using standardized conditions. *Bioelectromagnetics*. 19(3):199-202.

Wiholm C., Lowden A., Kuster N., Hillert L., Arnetz B.B., Åkerstedt T., Moffat S.D. (2009) Mobile phone exposure and spatial memory. *Bioelectromagnetics*. 30(1):59-65.

Wilén J., Johansson A., Kalezic N., Lyskov E., Sandström M. (2006) Psychophysiological tests and provocation of subjects with mobile phone related symptoms. *Bioelectromagnetics*. 27(3):204-214.

Wolf M., Haensse D., Morren G., Froehlich J. (2006) Do GSM 900MHz signals affect cerebral blood circulation? A near-infrared spectrophotometry study. *Opt Express*. 14(13):6128-6141.

Yee K. (1966) Numerical solutions of initial boundary value problems involving Maxwell's equations in isotropic media. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*. 14:302-307.

Zhao M., Bai H., Wang E., Forrester J.V., McCaig C.D. (2004) Electrical stimulation directly induces preangiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors. *J Cell Sci*. 117(3):397-405.

Résumé

De nombreuses craintes sont aujourd'hui formulées quant à la nocivité des champs de radiofréquences émis par les téléphones portables sur la santé. Etant donné que la tête et la peau sont les organes les plus exposés, la circulation sanguine cérébrale, la microcirculation cutanée au niveau du visage et l'activité électrique du cerveau sont spécifiquement concernées.

A cet effet, nous avons mené deux études chez des volontaires adultes sains pour évaluer la vitesse du débit sanguin cérébral dans les artères cérébrales moyennes par Doppler transcrânien et le micro-débit sanguin cutané du visage par laser Doppler fluxmétrique dans la première étude ; et pour détecter d'éventuelles modifications dans l'activité électrique du cerveau par électroencéphalographie dans la deuxième. L'exposition aux radiofréquences était réalisée par deux téléphones issus du commerce, un 'réel' qui émettait des radiofréquences et chauffait en même temps et l'autre 'sham' qui chauffait seulement sans émission.

La première étude n'a pas montré d'effet des radiofréquences sur la vitesse du débit sanguin cérébral au niveau des artères cérébrales moyennes, pourtant une augmentation significative du micro-débit sanguin cutané pendant l'exposition 'réelle' par rapport à l'exposition 'sham' a été observée alors que l'augmentation de la température de la peau était identique dans les deux sessions d'exposition 'sham' et 'réelle'.

L'activité électrique du cerveau a présenté une diminution dans la puissance spectrale de la bande de fréquence alpha (8-12 Hz) pendant et après l'exposition 'réelle' par rapport à l'exposition 'sham'.

Mots clés : téléphone mobile ; radiofréquence ; GSM ; circulation sanguine cérébrale ; microcirculation sanguine cutanée ; température cutanée ; électroencéphalogramme ; rythme alpha.

Abstract

Many concerns are now expressed about harmfulness of radiofrequency fields emitted by mobile phones on health. Since the head and the skin are the most exposed organs, cerebral circulation, cutaneous microcirculation of the face and brain's electrical activity are specifically involved.

To this purpose, we conducted two studies in healthy adult volunteers to assess cerebral blood flow velocity in middle cerebral arteries by transcranial Doppler and skin micro blood flow by laser Doppler flowmeter in the first one, and to detect any possible changes in brain electrical activity by electroencephalography in the second one. The radiofrequency exposure was carried out by two commercial mobile phones, a 'real' phone which emitted spectrum and heat at the same time and the other 'sham' phone which heated only without emission.

The first study showed no effect of radiofrequencies on cerebral blood flow velocity in the middle cerebral arteries, however, a significant increase in skin micro blood flow during 'real' versus 'sham' exposure was observed while skin temperature increase was similar in both exposure sessions 'sham' and 'real'.

Brain's electrical activity showed a decrease in the alpha frequency band (8-12 Hz) spectral power during and after 'real' versus 'sham' exposure.

Keywords: mobile phone; radiofrequencies; GSM; cerebral circulation; cutaneous microcirculation; skin temperature; EEG; alpha rhythm.